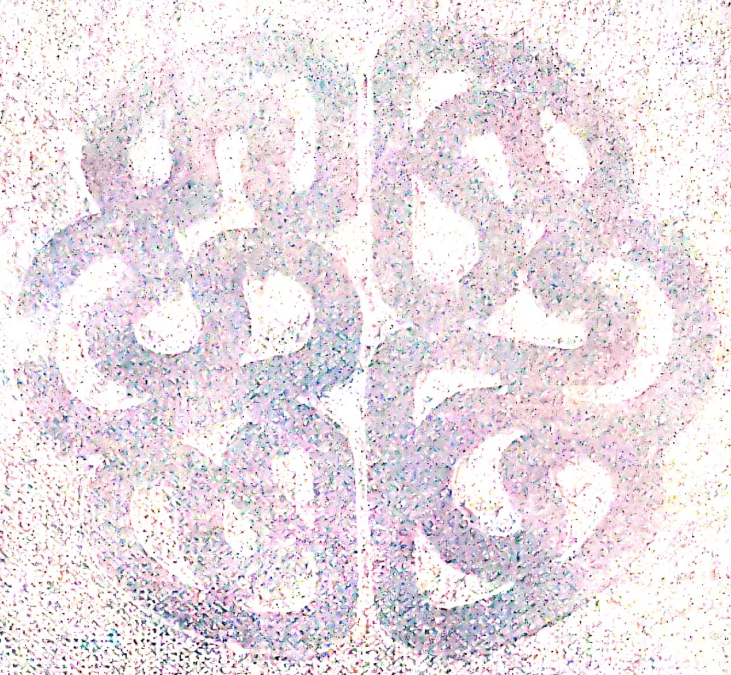
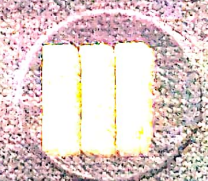




TRATAT DE NEUROLOGIE

SUB REDACTIA
C. ARSENI

EDITURA MEDICALA



PARTEA I

TRATAT DE NEUROLOGIE

Sub redacția:

Prof. dr. doc. **CONSTANTIN ARSENI**
Membru corespondent al Academiei R.S.R.

Vol. III

Partea I

Patologia sistemului nervos central și periferic: malformații, encefalopatii infantile sechelare, procese infecțioase, degenerative, ereditare, iatrogene, boli extrapiramidale, miastenia, tulburări neurologice paraneoplazice, manifestări neurologice în bolile profesionale, în limfoame, afecțiuni ale nervilor

HANDBOOK OF NEUROLOGY

Edited by
CONSTANTIN ARSENI

Vol. III

First part

The pathology of diseases of the nervous system: malformations, late sequelae, infectious processes, degenerative, hereditary and iatrogenic diseases. Extrapyrarnidal pathology, myasthenia, paraneoplastic neurologic manifestations, in occupational diseases, in lymphomas. Pathology of the nerves.

EDITURA MEDICALĂ — București, 1981



AUTORII

- **CONSTANTIN ARSENI** – Profesor de neurochirurgie, Clinica de neurochirurgie, I.M.F. Spitalul clinic „Dr. Marinescu”, București
- **CONSTANTIN ALECU** – Medic primar neurolog, șef de lucrări, Clinica de neurologie, I.M.F. Spitalul clinic „Dr. Gh. Marinescu”, București
- **RADU BULANDRA** – Medic primar neurolog, șef de lucrări, Clinica de neurologie, I.M.F., Spitalul clinic „Fundeni”, București
- **DAN CHIMION** – Medic primar de laborator, clinica de Neurochirurgie, Spitalul „Gh. Marinescu”, București.
- **IOAN CINCA** – Profesor de neurologie, Clinica de neurologie, I.M.F. Spitalul clinic „Colentina”, București
- **ALEXANDRU VLADIMIR CIUREA** – Medic primar neurochirurg, Clinica de neurochirurgie, Spitalul clinic „Dr. Gh. Marinescu”, București
- **NICOLAE DRĂGĂNESCU** – Cercetător științific principal gr. II, Institutul de virusologie „Șt. S. Nicolau”, București
- **LENKE HORVATH** – Medic primar neurochirurg, Clinica de neurochirurgie, Spitalul clinic „Dr. Gh. Marinescu”, București
- **VIRGINIA ION** – Medic primar neurolog, șef de lucrări, Clinica de neurologie, I.M.F. Spitalul clinic „Colentina”, București
- **MARIA IONESCU-DRINCĂ** – Medic primar neurolog, Clinica de neurologie, Spitalul clinic „Municipal”, București
- **NICOLAE MUICĂ** – Medic primar, Clinica de boli profesionale, Spitalul clinic „Colentina”, București
- **VIORICA MĂRCUȚIU** – Medic primar neurolog, șef de lucrări, Clinica de neurologie, I.M.F., Spitalul clinic „Dr. Gh. Marinescu”, București
- **NICOLAE NINOSU** – Medic primar neurolog, Clinica de neurologie, Spitalul clinic „Colentina”, București
- **PUIU NISIPEANU** – medic primar neurolog, asistent, Clinica de neurologie, I.M.F., Spitalul clinic „Fundeni”, București

- **ION PASCU** – Conferențiar universitar de neurologie, Clinica de neurologie, I.M.F., Tg. Mureș
- **RODICA POPESCU-PRETOR** – Medic primar neurolog, Spitalul nr. 1., Constanța
- **LIVIU POPOVICIU** – Profesor de neurologie, Clinica de neurologie, I.M.F., Tg. Mureș
- **BEATRICE PRUSKAUER-APOSTOL** – Medic primar neurolog, șef de lucrări, Clinica de neurologie, I.M.F. Spitalul clinic „Dr. Gh. Marinescu”, București

- **HORIA RADU** – Medic primar neurolog, Spitalul de patologie neuro-musculară, Vilcele, Covasna

- **ION STAMATOIU** – Profesor de neurologie, Clinica de neurologie, I.M.F. Spitalul clinic „Municipal”, București

- **MIHAIL STANCIU** – Medic primar neurochirurg, Clinica de neurochirurgie, Spitalul clinic „Dr. Gh. Marinescu”, București

- **ALEXANDRU ȘERBĂNESCU** – Medic primar neurolog, asistent, Clinica de neurologie, I.M.F. Spitalul clinic „Colentina”, București

TABLA DE MATERII

Cuvînt înainte — C. ARSENI	11
--------------------------------------	----

PARTEA I

I — MALFORMAȚIILE CONGENITALE ALE SISTEMULUI NERVOS — C. ARSENI, LENKE HORVATH, AL. CIUREA	13
II — ENCEFALOPATIILE INFANTILE SECHELARE — BEATRICE PRUS- KAUER-APOSTOL	158
III — NEUROINFECȚII VIRALE. MICOZELE SISTEMULUI NERVOS CEN- TRAL. DETERMINĂRI NERVOASE ÎN INFECȚIILE CU PROTO- ZOARE — N. DRĂGĂNESCU, P. NISIPEANU	196
IV — MENINGOENCEFALITA CU EOZINOFILIE — C. ARSENI, D. CHIMION	523
V — PATOLOGIA EXTRAPIRAMIDALĂ — I. CINCĂ, R. BULANDRA, AL. ȘERBĂNESCU, N. NINOSU	525
VI — BOLI DEGENERATIVE ȘI EREDITARE ALE SISTEMULUI NER- VOS — VIORICA MĂRCUȚIU	790

PARTEA A II-A

VII — MANIFESTĂRI NEUROLOGICE ÎN BOLI PROFESIONALE — R. BU- LUNDRA, N. MUICĂ	945
VIII — BOLILE IATROGENE — C. ALECU	1047
IX — MANIFESTĂRI NEUROLOGICE ÎN LIMFOAMELE MALIGNЕ — RODICA POPESCU-PRETOR	1079
X — MANIFESTĂRILE NERVOASE PARANEOPLAZICE — C. ARSENI .	1100
XI — MIASTENIA — VIRGINIA ION, I. CINCĂ	1109

XII — PATOLOGIA NERVILOR	1189
1. Patologia generală a fibrei nervoase — HORIA RADU	1189
2. Patologia nervilor cranieni — L. POPOVICIU, I. PASCU	1204
3. Neuropatii periferice — I. STAMATOIU	1465
4. Neuropatii de compresiune — MARIA IONESCU-DRINCĂ	1513
5. Polineuropatiile — HORIA RADU	1534
6. Patologia neurochirurgicală a nervilor periferici — C. ARSENI, M. STANCIU	1643

CONTENTS

FIRST PART

I — MALFORMATIONS OF THE NERVOUS SYSTEM — C. ARSENI, LENKE HORVATH, VLAD CIUREA	13
II — THE LATE SEQUELAE TO ENCEPHALOPATHIES — BEATRICE PRUSKAUER-APOSTOL	158
III — INFECTIOUS INFLAMMATORY SYNDROMES — N. DRĂGĂNESCU, P. NISIPEANU	196
IV — EOSINOPHILIC MENINGITIS — C. ARSENI, D. CHIMION	523
V — EXTRAPYRAMIDAL PATHOLOGY — I. CINCĂ, R. BULANDRA, AL. ȘERBĂNESCU, N. NINOSU	525
VI — DEGENERATIVE AND HEREDITARY DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM — VIORICA MĂRĂUȚIU	790

PART TWO

VII — NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN OCCUPATIONAL DISEASES — R. BULANDRA, N. MUICĂ	945
VIII — IATROGENIC DISEASES — C. ALECU	1047
IX — NEUROLOGIC MANIFESTATIONS IN LYMPHOMAS — RODICA POPESCU-PRETOR	1079
X — PARANEOPLASIC NERVOUS MANIFESTATIONS — C. ARSENI	1100
XI — MYASTHENIA — VIRGINIA ION, I. CINCĂ	1109

XII — PATHOLOGY OF THE NERVES	1189
1. General Pathology of the Nerve Fibre — HORIA RADU	1189
2. Pathology of the Cranial Nerves — L. POPOVICIU, I. PASCU	1204
3. Peripheral Neuropathies — I. STAMATOIU	1465
4. Compression Neuropathies — MARIA IONESCU-DRINCA	1513
5. Polyneuropathies — HORIA RADU	1534
6. Neurosurgical Lesions of the Peripheral Nerves — C. ARSENI, N. STANCIU	1643

CONTENTS

PART I

I — GENERAL PATHOLOGY OF THE NERVE FIBRE — HORIA RADU

II — PATHOLOGY OF THE CRANIAL NERVES — L. POPOVICIU, I. PASCU

III — PERIPHERAL NEUROPATHIES — I. STAMATOIU

IV — COMPRESSION NEUROPATHIES — MARIA IONESCU-DRINCA

V — POLYNEUROPATHIES — HORIA RADU

VI — NEUROSURGICAL LESIONS OF THE PERIPHERAL NERVES — C. ARSENI, N. STANCIU

CUVÎNT ÎNAINTE

Făcînd apel la competența și experiența unui colectiv, ne-am propus expunerea, în cele douăsprezece capitole, ce alcătuiesc cel de al III-lea volum al Tratatului de neurologie, a unor teme importante din vasta patologie neurologică.

La întocmirea volumului s-a ținut seama de cele mai recent date, care au fost trecute cu discernămint prin filtrul unor concepții moderne.

Considerăm că această apariție editorială va fi bine primită nu numai de neurologi și neurochirurghi, ci și de toți aceia ce vor să-și aducă la zi cunoștințele în domeniul bolilor neurologice și al manifestărilor nervoase din cadrul altor entități.

Prof. dr. doc. **CONSTANTIN ARSENI**

MALFORMAȚIILE CONGENITALE ALE SISTEMULUI NERVOS

C. ARSENI, LENKE HORVATH, A. V. CIUREA

1.1. GENERALITĂȚI ASUPRA MALFORMAȚIILOR

Malformațiile congenitale reprezintă un capitol important în patologia perinatală atât prin gravitatea, cât și prin frecvența lor din ce în ce mai mare în ultimii ani. Aceasta a dus la studii multiple de elucidare genetică și embriologică, în scopul stabilirii unor mijloace de profilaxie eficace și al unui tratament cât mai adecvat.

1.1.1. CONCEPTUL DE MALFORMAȚIE

Prima definiție a malformațiilor congenitale aparține lui G. St. Hilaire (1818), care le descrie ca „orice particularitate organică pe care o prezintă un individ în comparație cu marea majoritate a indivizilor speciei, vârstei și sexului său”. Această definiție a fost, cu diferite modificări, mult timp acceptată. Actualmente, definiția malformației cuprinde anomalii ale funcției, structurii și formei organismului în totalitate sau numai ale anumitor organe și sisteme, determinate de tulburări ale proceselor de diferențiere în cursul perioadelor precoce ale ontogenezei. Se insistă totodată, după unii autori, asupra necesității includerii în cadrul malformațiilor congenitale, alături de anomaliiile morfologice, și toate anomaliiile biochimice (Menkes și colab., 1964). Termenul de „malformație” este mult discutat; în ultimii ani se propune pentru aceste afecțiuni încadrarea nosologică de anomalie de dezvoltare sau defect congenital (Bareliuc și Neagu, 1977). Întrucât termenul de „malformație” este consacrat, pentru a nu duce la interpretări eronate, îl vom folosi în continuare. Termenul de „congenital” se adaugă pentru a defini malformațiile prezente la naștere, indiferent dacă sînt induse de factori genetici sau de mediu (deci congenital nu este sinonim cu ereditar).

1.1.2. INCIDENȚA MALFORMAȚIILOR

Frecvența malformațiilor congenitale constatate la naștere variază între 1 și 3‰ (nou-născuții vii și morți). Astfel, în 1958, Comitetul Științific al Națiunilor Unite aprecia la 1,5‰ frecvența medie universală a malformațiilor congenitale. Date apropiate furnizează Stevenson și Davison (1970), care, pe studii ample, constată, în diferite capitale ale lumii, o incidență a malformațiilor congenitale de 2,0‰. La fel, Briard și colab. (1975), pe un lot de 20 591 nou-născuți, studiu retrospectiv, estimează frecvență globală a malformațiilor recunoscute la naștere la 1,74‰ (la nou-născuții morți, acest procent este de 12,45). Pe de altă parte, trebuie luat în considerație faptul că există malformații care devin evidente mai târziu (de exemplu, malformațiile dentare) și care sînt foarte rar estimate la naștere. Astfel, devine evident faptul că incidența malformațiilor este mult mai mare, ceea ce explică diversitatea datelor statistice după diferiți autori (McIntosh și colab., 1954, găsesc un procent de 7,3; Maraud și Stoll, 1972, un procent de 6—8).

Toate datele statistice se referă de fapt la malformațiile majore, evidente la naștere. Dacă se caută cu atenție incidența malformațiilor minore, procentul crește considerabil (pînă la 13,4‰ după Marden și colab., 1964). Acești autori constată că 0,5‰ dintre nou-născuți au 3 sau chiar mai multe malformații minore.

Incidența generală a malformațiilor a crescut substanțial în ultimii ani, pe de o parte datorită posibilităților de investigare și depistare, iar pe de altă parte printr-un fenomen real de mărire a frecvenței acestor afecțiuni în ultimele decenii (la Basel în 1921, doar 0,2‰ din copiii spitalizați prezentau malformații, pentru ca în 1944 numărul acestora să fie de 1,4‰). Dealtfel, Clow și colab. (1973) afirmă că, în ultimii ani, 18‰ din paturile de spital sînt ocupate de bolnavi cu malformații congenitale. Această creștere reală a numărului de malformații în lume se datorește numeroșilor factori mutageni genetici și perfecționării mijloacelor terapeutice, care permit ca o serie de malformații să poată fi corectate sau compensate, crescînd șansele de supraviețuire ale purtătorilor și deci posibilitatea lor de procreare, cu creșterea riscului de a da naștere la descendenți cu probabile mutații cromozomiale, deci unor noi copii malformați (Geormăneanu, 1972, 1978). Practic, în ultimele două decenii se înregistrează o avalanșă de surse mutagene și o posibilitate tot mai largă de răspîndire a mutațiilor genetice în populație. Astfel se explică recomandarea insistentă a O.M.S. (1964) pentru organizarea, în toate țările, a unei largi rețele de sfat genetic. Malformațiile congenitale sînt comune tuturor populațiilor globului. Diagnosticarea acestora și raportarea ulterioară pentru centralizare reprezintă o problemă de „opinie și tradiție” (Carter, 1969). Oricum, populațiile se deosebesc prin incidența unor malformații specifice. Astfel, polidactilia se întâlnește mai frecvent la negrozii, fanta palatină și buza-de-iepure la japonezi, anencefalia la europeni. Chiar printre europeni apar diferențe geografice marcate, de exemplu, în Scoția și Irlanda anencefalia este mai frecventă decît în Anglia și Europa (Lamy și colab., 1961; Mande și colab., 1977). De asemenea, malformațiile multiple congenitale se constată mai frecvent la europeni (12,8‰) decît la japonezi (8,3‰), și rasa neagră

(4,30%). Explicația este atribuită faptului că, pe lângă predispoziția genetică, în apariția malformației mai intervin și diverși factori din mediul extern: virusuri, medicamente, radiații (Milcu și colab., 1977). Factorii genetici intervin evident în creșterea numărului malformațiilor la populațiile cu efectiv limitat din grupurile etnice izolate. În aceste condiții, datorită mariajelor consanguine multiple, crește incidența homozigoților.

Frecvența diferitelor malformații congenitale este inegală. Datele autorilor Turpin (1955) și Sayegh (1963) relevă incidența crescută a malformațiilor membrilor, sistemului nervos central și tractului uro-genital. Briard și colab. (1975) raportează structura malformațiilor izolate la 100 de nou-născuți malformați, vii sau morți, astfel: aberații cromozomiale 7,50%; sistem nervos 9,10%; cord 16,80%; aparat digestiv și diafragm 4,70%; față 80%; schelet și membre 20,50%; malformații uro-genitale 16,80%; malformații multiple 15,90%; boli monofactoriale nemalformative 0,70%. Statistica largă, efectuată de către Spitalul clinic „Polizu” pe perioada 1948—1964, evidențiază preponderența malformațiilor sistemului nervos central și ale membrilor (Herșcovici și colab., 1967).

Frecvența diferitelor malformații este influențată și de sexul genetic. Astfel, la băieți predomină malformațiile aparatului uro-genital, trisomia 21, malformațiile membrilor, în timp ce la fete sînt mult mai frecvente malformațiile sistemului nervos central (Milcu și Maximilian, 1966, Briard și colab., 1975). De asemenea, s-a constatat că feții malformați sînt concepuți mai ales în lunile de iarnă, probabil în legătură cu incidența infecțiilor virotice și a unor carențe alimentare.

1.1.3. MALFORMAȚIILE CONGENITALE – CAUZĂ DE MORTALITATE INFANTILĂ

O dată cu scăderea spectaculară a mortalității infantile prin boli infecto-contagioase, malformațiile congenitale au o pondere din ce în ce mai mare, apreciată în diferite statistici ca oscilînd între 7 și 26% (Ifrim și colab., 1978).

După datele O.M.S., 13,90% din mortalitatea infantilă din S.U.A. în perioada 1951—1953 s-a datorat malformațiilor congenitale. Această incidență ajunge la 15,60% în Elveția (1951—1954) și la 17,60% în Suedia (1951—1953). În Franța, după datele oficiale publicate de Briard și colab. (1975), mortalitatea infantilă prin malformații congenitale pe perioada 1962—1972, a fost de 14,60%. În țara noastră Alessandrescu și colab. (1970), în perioada 1965—1969, la Spitalul clinic „Polizu”, constată malformații congenitale drept cauză a mortalității infantile la 14% din totalul nou-născuților. Analizînd datele demografice oficiale pe plan republican, Ifrim și colab. (1978) arată că malformațiile congenitale modifică structura cauzelor de mortalitate infantilă prin creșterea lor de la 3,7 (în 1961) la 70% (în 1967), devenind astfel a patra cauză de deces.

1.1.4. FACTORII ETIOLOGICI AI MALFORMAȚIILOR CONGENITALE

Malformațiile congenitale pot fi determinate fie de factori ereditari, progenetici, fie de factori externi de mediu, metagenetici. Acești factori pot acționa izolat sau se pot asocia. După Knörr (1963), structura

etiologică a malformațiilor poate fi grupată astfel: a) condiționate de factori genetici — 30%; b) consecutive infecțiilor virotice — 10%; c) prin factori exogeni și necunoscuți — 60%.

1.1.4.1. FACTORII EREDITARI (PROGENETICI)

În acest grup se includ:

1. **Transmiterea unei anomalii genetice.** Defectul înscris în codul genetic al unuia sau ambilor părinți (mutația genetică) se transmite la descendenți conform legilor mendeliene ale eredității, după modul dominant sau recesiv. Este afectată astfel însăși baza ereditară, adică *genotipul* (totalitatea materialului genetic acumulat în genele cromozomilor). Caracterul vizibil al acestor modificări genotipice poartă denumirea de *fenotip* sau expresie fenotipică. Dacă considerăm patologia umană ca un spectru continuu, atunci la un capăt sînt bolile condiționate genetic, iar la celălalt cele condiționate de mediu. Acest fapt a fost trasat sugestiv de Gordon (1971).

2. **Aberațiile cromozomiale.** Setul normal de cromozomi caracteristici speciei umane este de 46. Cele 23 de perechi de cromozomi, unul de origine maternă și altul de origine paternă la fiecare pereche, constituie *cariotipul*. Primele 22 perechi reprezintă cromozomii somatici sau *autozomii*, iar perechea 23 constituie cromozomii sexuali sau *gonozomii*. La sexul feminin, perechea gonozomică este reprezentată de 2 cromozomi X, iar la cel masculin de un cromozom X și unul Y. Aberațiile cromozomiale pot afecta, atît autozomii, cît și gonozomii.

a) **Aberațiile autozomilor** pot fi *numerice* și de *structură*.

— *Aberațiile autozomale de număr* (cele mai frecvente) se traduc prin existența unui cromozom supranumerar la una din perechi, de unde denumirea de *trisomie*, și sînt rezultatul unei meioze anormale. Cele mai cunoscute trisomii autosomale descrise sînt: trisomia 21 (sindromul Down, mongolismul, idioția mongoloidă), trisomia 18 (sindromul Edwards), trisomia 13 (sindromul Patau), trisomia C (care afectează probabil perechea a 8-a). Toate aceste trisomii sînt caracterizate prin malformații cranio-faciale, viscerale și întârziere psiho-motorie gravă.

— *Aberațiile autozomale de structură* se datoresc existenței unor cromozomi cu morfologie anormală. În general, aceste aberații sînt rezultatul unor ruperi ale cromatidelor, nereperate de aparatul enzimatic, ceea ce duce la pierderea unor fragmente cromozomiale (deleții). Cea mai cunoscută aberație cromozomială de structură este deleția parțială a brațului scurt al cromozomului 5, care se manifestă prin sindromul „*cri du chat*” (tipătul caracteristic este datorit malformației laringiene).

b) **Aberațiile cromozomilor sexuali (gonozomilor)** sînt întotdeauna numerice. Aceste aberații sînt mai bine tolerate și mult mai diverse, deși afectează o singură pereche de cromozomi.

— *Aberațiile gonozomale ale sexului feminin* variază de la constituția XO (sindrom Turner) pînă la sindromul poli-X. Aceste aberații au o expresivitate fenotipică feminină caracteristică: infantilism genital, hipoplazie ovariană și deficit mintal.

— *Aberațiile gonozomale ale sexului masculin* sînt: sindromul Klinefelter (XXY) și sindromul XYY. Fenotipic, sindromul XXY se manifestă prin conformație ginoidă, testicule hipoplazice, sterilitate, intelect de limită.

1.1.4.2. FACTORII EXTERNI, DE MEDIU AMBIANT (METAGENETICI)

Creșterea embrionului este relativ lentă în prima lună de viață intrauterină, intensificîndu-se progresiv în luna a II-a, odată cu diferențierea țesuturilor. În această perioadă are loc un proces rapid de morfogeneză, care are drept rezultat delimitarea majorității organelor și țesuturilor. Embrionul este foarte vulnerabil; în acest stadiu, leziunile sînt cu atît mai grave, cu cît se produc mai precoce. Perioada de *sensibilitate teratogenă maximă* este cuprinsă, după majoritatea autorilor, între zilele a 12-a și 60-a de dezvoltare intrauterină. Înainte de ziua a 12-a, acțiunea agenților teratogeni rămîne fără efect sau este letală, iar după ziua de 60-a, schema corporală fiind completă, efectul teratogen devine nul (Moraru și Albu, 1974). Ca mecanism general, teratogenii determină distrugerea celulelor-cap de serie ale unei anumite linii celulare sau a schiței embrionare a unui organ, datorită sensibilității diferențiate. Aceste malformații congenitale, produse de factori de mediu, au fost denumite *fenocopii*, pentru că mimează tulburări asemănătoare de origine genetică. Fiecare organ are o perioadă critică, în care prezintă un maximum de receptivitate la acțiunea teratogenă a factorilor externi de mediu. Pe de altă parte s-a descris o afinitate preferențială a diferiților agenți teratogeni pentru anumite organe. Malformațiile congenitale induse în primele trei luni de sarcină poartă denumirea de *embriopatii*. Acțiunea agenților teratogeni după luna a III-a produce mult mai rar malformații, denumite în acest caz *fetopatii* (Fuhrmann și Vogel, 1969).

Factorii teratogeni de mediu sînt extrem de numeroși, dar acțiunea lor în cadrul patologiei umane este foarte dificil de apreciat, datele teratologiei experimentale neputînd fi preluate în totalitate. După Milcu și colab. (1977), o mulțime de factori de mediu pot fi suspectați de a fi teratogeni, dar foarte puțini sînt verificați. În mediul înconjurător există în mod obișnuit un număr relativ mic de factori teratogeni. Ei pot fi considerați responsabili de nașterea unui copil malformat numai în cazul persistenței lor și a apariției concomitente și a altor copii malformați. Oricum, la o asemenea concluzie se ajunge numai după analiza amănunțită a istoricului primelor luni de sarcină.

După datele lui Fave (1964), clasificarea agenților teratogeni experimentali este următoarea:

- agenți chimici (substanțe minerale, substanțe organice, medicamente);
- agenți fizici — modificări atmosferice (presiune, hipoxie), radiații ionizante și neionizante, factori mecanici endouterini;
- tulburări metabolice (carențe în substanțe minerale și organice);

413.829



- agenți infecțioși;
- factori imunologici (anticorpi, vaccinări, toxine);
- modificări fiziologice (*stress*, febră).

Pentru patologia umană acțiunea teratogenă a fost dovedită doar pentru unii dintre acești factori:

1. Agenții chimici — talidomida, unii hormoni androgeni, hormoni corticosteroizi (aparitia fantei palatine), tetraciclina (modificări osoase și dentare), citotoxicele și antimetabolicele (necesită întreruperea sarcinii), ciclamații, unele substanțe anestezice (ciclopropanul) (Maraud și Stoll, 1972). După criteriul dovedirii efectului malformativ al acestor substanțe asupra produsului de concepție, Behrman (1975) le împarte în mai multe grupe: a) cu efect teratogen cert: unii antimetaboliți și antimetotice (aminopterina, propiltiouracilul), insulina, unii derivați ai testosteronului, dicumarolul, clorotiazida, iodura de potasiu, talidomida, tetraciclina; b) cu efect teratogen probabil: unii hormoni corticosteroizi, progesteronul, stilbestrolul, acidul lisergic, clorambucilul, tutunul; c) cu efect teratogen incert, dubios: vitamina D, tolbutamida.

2. Agenții fizici — radiațiile ionizante constituie unul din cei mai puternici factori teratogeni cunoscuți în patologia umană.

3. Boli ale metabolismului: au fost incriminate prediabetul și diabetul zaharat al mamei, hipotiroidismul, carențele vitaminice, minerale, proteice, malformațiile cardiace materne și în general toate afecțiunile însoțite de hipoxie.

4. Agenții infecțioși: se cunosc trei virusuri care determină în mod cert embriopatii; în ordinea importanței lor, aceștia sînt: virusul rubeolei (malformații oculo-cardiace și otice), virusul herpetic (microcefalie, malformații oculare), virusul incluziilor citomegalice (microcefalie, hidrocefalie, microftalmie, malformații cardio-vasculare și digestive); au mai fost incriminate virusul gripal (atrezie esofagiană), virusul rujeolic, virusurile din grupul „ECHO” (Milcu și colab., 1977), virusul hepatitei și al parotiditei epidemice, virusul poliomieltic.

5. Factorii imunologici nu au fost confirmați: oricum, se evită vaccinările și imunoterapia în primele luni de sarcină.

1.1.4.3. ASOCIEREA FACTORILOR EREDITARI CU FACTORII EXTERNI

Afecțiuni poligenetice. În unele cazuri, malformațiile congenitale au un determinism plurifactorial, fiind induse atât de factori ereditari, cît și de factori de mediu extern. Spre deosebire de malformațiile cu ereditate de tip mendeleian, ele sînt produsul afectării mai multor gene, cu efecte cumulative. Bolile cu ereditate multifactorială sînt considerate sigur ereditare, deoarece implică afectarea mai multor gene, dar sînt și mezologice, deoarece apar în anumite condiții particulare de mediu. După Twiesselmann (1970), în grupa malformațiilor congenitale multifactoriale pot fi încadrate: luxația congenitală de șold, piciorul strîmb congenital, fanta palatină asociată cu buza-de-iepure, malformațiile tractelor digestiv și urinar.



1.1.5. DIAGNOSTICAREA INTRAUTERINĂ A MALFORMAȚIILOR CONGENITALE

Precum am arătat, malformațiile congenitale pot fi condiționate de o singură mutație genetică, de aberații cromozomiale, de factori de mediu sau pot fi plurifactoriale. Detectarea acestor malformații încă din timpul vieții intrauterine, desigur de mare valoare, este deosebit de dificilă. Se folosesc mai multe metode:

1. *Investigația radiologică* permite diagnosticarea unor malformații ale scheletului, a hidrocefaliei, microcefaliei și anencefaliei. Radiațiile au însă o acțiune mutagenă sigură, de aceea nu pot fi folosite decât după terminarea perioadei de organogeneză embrionară.

2. *Ultrasonografia* este o metodă inofensivă, prin care se poate determina diametrul biparietal după săptămîna a 14-a. Investigația are valoare în diagnosticul microcefaliei, hidrocefaliei și anencefaliei (Campbell și colab., 1972). De asemenea, ultrasonografia poate furniza informații asupra dezvoltării embrionare și a patologiei placentare.

3. *Amniocenteza* este o metodă de investigație fetală deosebit de prețioasă. Examenul citologic al lichidului amniotic permite determinarea sexului, a cariotipului, a unor dozări bioenzimatice; determinarea alfa-1-fetoproteinei amniotice are o importanță deosebită în diagnosticarea antenatală a anomaliilor sistemului nervos (Brock și Bolton, 1974).

4. *Amnioscopia* este o metodă propusă pentru vizualizarea fătului.

5. *Investigațiile biochimice* au dovedit creșterea semnificativă a alfa-1-fetoproteinei amniotice în toate cazurile în care fătul a prezentat *spina bifida* cu tub neural deschis, anencefalie. Este de remarcat că alfa-1-fetoproteina poate fi dozată și în serul matern, în ipoteza unei malformații a tubului neural (Macri și colab., 1976). Dealtfel, acești autori dovedesc cert riscul recurențelor de defecte de tub neural, iar în cazul valorilor crescute ale alfa-1-fetoproteinelor amniotice, indică întreruperea terapeutică a sarcinii.

1.1.6. TRATAMENTUL MALFORMAȚIILOR CONGENITALE

Cu toate progresele înregistrate, terapeutică acestor afecțiuni este departe de a fi etiologică, limitîndu-se la un tratament simptomatic, reparator sau estetic, în funcție de forma clinică și prognosticul fiecărei malformații. Dealtfel, chiar clasificările malformațiilor congenitale la nou-născut sînt efectuate adesea după criteriile gravității afecțiunii și urgenței terapeutice.

Ținînd seama de datele expuse mai sus asupra importanței malformațiilor congenitale, incidența lor actuală în creștere, mortalitatea infantilă ridicată, mijloacele terapeutice limitate, devine evident că singura modalitate actuală de scădere a incidenței malformațiilor rămîne profilaxia lor. Ea poate fi efectuată pe două căi:

1. **Eliminarea tuturor surselor mutagene și a agenților teratogeni.** Realizarea este dificilă, întrucît factorii mutageni și teratogeni rămîn necunoscuți în majoritatea cazurilor. Oricum, în primele luni de sarcină, se vor evita expunerea la radiații ionizante, vaccinările, tratamentele hormonale, antibioticele etc. De asemenea, toate tulburările endocrino-

metabolice și toate stările patologice infecțioase sau imunoalergice vor fi tratate înainte de sarcină. Un rol important pare a avea în primele luni ale acesteia un regim alimentar echilibrat, multivitaminic, cu evitarea traumelor fizice și psihice.

2. Limitarea răspândirii mutațiilor. Difuziunea mutațiilor genetice se limitează prin depistarea purtătorilor și îndrumarea lor în direcția reducerii urmașilor. În această situație, pe prim-plan trece activitatea profilactică a centrelor de genetică medicală. Aceste centre își pot exercita activitatea printr-o rețea organizată de sfat genetic. Profilactic, sfatul genetic va indica vârsta optimă pentru procreare a parturientelor (sînt cunoscute cazurile de sindrom Down apărute la copii cu mame în vîrstă), va preveni asupra riscului de reapariție a malformațiilor în cazul existenței unui copil anormal în antecedente, va atrage atenția asupra anomaliilor ce pot apărea la partenerii consanguini etc. După Carter și colab., 1971, sfatul genetic are trei obiective: să arate familiei riscul recurenței unei anomalii prezentate la nașterile anterioare; să alerteze medicul practician asupra posibilității unei viitoare anomalii determinate genetic, facilitînd diagnosticul și tratamentul ei precoce, chiar intra-uterin; să reducă proporția nașterilor într-o colectivitate în care se constată o predispoziție genetică pentru malformații. Numai o profilaxie rațională, bazată pe date medicale certe, poate duce, în timp, la diminuarea frecvenței generale a malformațiilor congenitale.

Date generale asupra malformațiilor sistemului nervos

Precum s-a arătat, aceste malformații reprezintă un factor important de morbiditate și mortalitate infantilă. Datele din literatură sînt însă foarte diferite. Astfel, după Record și McKeown (1949) aproximativ 50% din totalul malformațiilor congenitale la copii aparțin axului cerebrospinal, în timp ce Briard și colab. (1975) arată că malformațiile sistemului nervos reprezintă doar 9,1% din totalul malformațiilor prezentate la naștere.

În ceea ce privește gravitatea, majoritatea autorilor sînt de acord că procentul cel mai ridicat de mortalitate neonatală este înregistrat la polimalformați, la cei cu malformații ale tubului neural și la cei cu malformații digestive. Boulter (1967) afirmă că 0,5% dintre copii decedează datorită unei malformații a sistemului nervos central.

Din totalitatea malformațiilor sistemului nervos central, se impun ca frecvență, prognostic și probleme terapeutice malformațiile disrafice (meningoencefaloccelele, meningomieloccelele) și hidrocefalia (Wilkinson, 1968). Dealtfel, un rol important în profilaxia genetică actuală îl ocupă tocmai aceste malformații. Carter și colab. (1971) afirmă că din 475 de sfaturi genetice, 50 au fost acordate pentru riscul apariției de malformații ale tubului neural.

Malformațiile tubului neural prezintă importante variații geografice; astfel, anencefalia este mult mai frecventă la europeni decît la mongoloizi și negroi. Între europeni, cele mai frecvente cazuri de anencefalie și *spina bifida* sînt consemnate în Irlanda, Scoția și Țara Galilor. Carter și Evans (1973) raportează incidența anencefaliei de 3,54%, iar a *spinei bifida*, de 4,13% — în Țara Galilor. Aceiași autori compară datele

obținute cu cele furnizate de statisticile japoneze, în care aceste malformații sînt constatate într-un procent de 0,5. O repartitie geografică asemănătoare este consemnată și de Mande și colab. (1977).

Privitor la riscul recurenței unei malformații de tub neural în fratrie, acesta este destul de mic. Yen Stella și MacMahon (1968) au arătat că riscul recurenței scade mult odată cu creșterea intervalului între nașterea copilului malformat și nașterea celui de-al doilea copil. Oricum, din punct de vedere strict genetic, este indicat să nu se accepte riscul recurenței decît după studiul alfa-1-fetoproteinei din lichidul amniotic.

1.2. CLASIFICAREA MALFORMAȚIILOR SISTEMULUI NERVOS

Malformațiile sistemului nervos pot fi clasificate după mai multe criterii; astfel, după gravitatea afecțiunii și urgența instituirii tratamentului, se deosebesc:

1. Malformații incompatibile cu viața (anencefalia, rahischizisul total).

2. Malformații ce reprezintă un pericol vital, care necesită instituirea unui tratament de urgență în perioada neonatală (meningomielocelul fistulizat).

3. Malformații fără risc vital, dar care necesită tratament chirurgical în perioada neonatală (meningomielocele, meningoencefalocele de convexitate).

4. Malformații ce permit o temporizare a tratamentului chirurgical (meningoencefalocele anterioare).

5. Malformații compatibile cu o existență normală (*spina bifida occulta*, sinus dermal).

6. Malformații ce pot fi descoperite incidental (chist de sept pelucid, agenezie de corp calos).

Un alt criteriu de clasificare a malformațiilor sistemului nervos este cel al dezvoltării embriologice. De obicei, clasificarea malformațiilor sistemului nervos include și malformațiile cranio-vertebrale, datorită interdependenței dintre țesutul nervos și învelișul său osos. Conform acestor date putem distinge:

A. **Malformații ale axului cerebrospinal.** În acest grup sînt cuprinse:

I. Malformații congenitale datorite unor tulburări de închidere a tubului neural (*malformații disrafice*). Aici se încadrează:

1. *Cranium bifidum*, cu multiplele sale forme anatomo-clinice, care în ordinea gravității sînt:

- cranioschizisul total (anencefalia; exencefalia);
- meningoencefalocelele.

2. *Spina bifida*, care cuprinde, în ordinea gravității, următoarele forme anatomo-clinice:

- rahischizisul complet;
- *spina bifida* chistică (meningomielocel);
- *spina bifida occulta*.

3. Sinusul dermal, cranial și spinal.

II. Malformații congenitale datorite unor multiple tulburări de dezvoltare embrionară. Aceste afecțiuni, determinate de tulburări disrafice sau displazice (tulburări de diferențiere și migrare sistematizată a elementelor sistemului nervos central) sînt adesea condiționate poligenic și însoțite frecvent de malformații cranio-vertebrale. În această categorie sînt cuprinse: agenezia de corp calos, sindromul Dandy-Walker, malformația Arnold-Chiari, siringomielia, diastematomyelia.

III. Malformații congenitale datorite unor defecte de dezvoltare, în afara tulburărilor de închidere a tubului neural. Acest grup pare a fi determinat de factori meta-genetici care acționează în primele luni de sarcină. Malformațiile închise în grup sînt multiple; cele mai frecvente sînt: chisturile arahnoidiene, agenezia corticală, microgiria, hipoplazia coasei creierului, hipoplazia tentoriului etc. Tot în acest grup pot fi încadrate malformațiile cu tulburări ale dinamicii lichidului cefalorahidian, ca hidrocefalia congenitală și stenoza de apeduct.

B. **Malformații cranio-vertebrale.** Aceste malformații sînt foarte frecvent asociate cu cele ale sistemului nervos central. Cele mai frecvent întîlnite sînt: lacunele craniene congenitale, anomaliile joncțiunii craniorahidiene, craniostenozele etc.

Alți autori, ca Göllnitz (1973), pornind de la datele lui Ostertag (1956), diferențiază malformațiile axului cerebrospinal în: malformații ale configurației craniului și creierului (hidrocefalia, craniostenoză, microcefalia etc.) și malformații disrafice și displazice ale sistemului nervos. Acești autori includ în grupa displaziilor nervoase și pe cele cutanate, adică întregul grup al facomatozelor.

1.2.1. MALFORMAȚIILE DISRAFICE ALE AXULUI CEREBROSPINAL

Henneberg (1921) desemnează prin termenul global de disrafii, tulburările de închidere a tubului neural. Actualmente, prin *stare disrafică* sau *complex disrafic* se înțeleg toate malformațiile congenitale ale sistemului nervos central datorate unor tulburări de închidere a tubului neural (Benda, 1959; Boulter, 1967). Acest defect de închidere a tubului neural poate îmbrăca aspecte anatomo-clinice variate, de la forme foarte grave, incompatibile cu viața (craniorahischizis total), pînă la forme minore (*spina bifida occulta*).

Malformațiile disrafice domină ca frecvență cadrul malformațiilor sistemului nervos central, ocupînd astfel un loc important în patologia neurochirurgicală infantilă. De obicei, malformațiile disrafice sînt însoțite și de alte malformații (cranio-vertebrale, reno-urinare, ale extremităților etc.).

Date de embriologie. Sistemul nervos apare în săptămîna a 2-a de viață embrionară, sub forma unei îngroșări a ectoblastului, placa neurală situată în regiunea mediodorsală a embrionului. Această placă acoperă coarda dorsală și o parte din mezoblastul paraaxial. Ridicarea marginilor și fuziunea lor dorsală vor transforma placa neurală în tubul neural. La extremități — cranială și caudală — închiderea șanțului neu-

ral se efectuează cu oarecare întârziere, astfel încît neuroporii anterior și posterior continuă să comunice temporar cu cavitatea amniotică. Închiderea neuroporului anterior și a celui posterior, adică formarea completă a tubului neural, se termină la sfîrșitul săptămînii a 4-a. Sistemul nervos central are în acest moment aspectul unui tub închis, cu o parte caudală cilindrică — viitoarea măduvă — și o parte cranială mai largă — viitorul encefal.

Malformațiile disrafice fac parte din categoria malformațiilor sistemului nervos central determinate de tulburări ale organogenezei (Joppich și Schulte, 1968). În concepția de formare a malformațiilor disrafice ale sistemului nervos central, toți autorii sînt de acord că aceste modificări apar foarte precoce, între săptămînile a 2-a și a 3-a de gestație, perioada de închidere a tubului neural suprapunîndu-se perioadei maxime de teratogeneză. Închiderea tubului neural începe în regiunea cervicală și progresează în ambele direcții — cranial și caudal. Capătul cefalic se închide în ziua a 25-a, iar cel caudal în ziua a 29-a, delimitînd o cavitate comună ce constituie ventriculii primitivi și canalul central al măduvei. Închiderea mai tardivă a tubului neural în regiunea caudală explică frecvența mare a afecțiunilor disrafice din această regiune.

După închiderea tubului neural, cavitatea comună se destinde, cu formarea unei hidrocefalomieli fiziologice, care se rezolvă treptat, pe măsura dezvoltării spațiilor subarahnoidiene și deci a circulației LCR.

Cauza tulburărilor de închidere a tubului neural nu este prea bine cunoscută, putînd concura atît factorul ereditar, genetic, cît și factorul exogen, metagenetic.

Încercările de elucidare a mecanismului de formare a malformațiilor disrafice au condus la formularea mai multor ipoteze. Prima este ipoteza desfacerii, a ruperii tubului neural, datorită hipertensiunii lichidiene din tubul hidrocefalomic, emisă de către Morgagni cu 200 de ani în urmă și reluată recent de Gardner (1968). Punctul de sprijin cel mai semnificativ al teoriei este că stările disrafice se asociază, întotdeauna, cu dilatarea canalului osos, rezultat al supradistensiei tubului neural. A doua ipoteză este cea a unui defect de închidere a tubului neural, emisă de Recklinghausen (1886) și susținută în prezent de majoritatea autorilor.

La acestea adăugăm teoria recentă a creșterii exagerate a tubului neural. Patten (1952), pe baza studiilor pe embrion uman, arată că defectul de închidere a tubului neural poate fi mai degrabă rezultatul unei creșteri exagerate locale, decît al unei opriri în dezvoltare. La fel Barry și colab. (1957), susțin ideea unui defect de închidere prin creșterea exagerată a țesutului nervos, care are loc la ambele capete ale tubului neural. Se produce astfel o distensie marcată în locul unde închiderea tubului neural este mai recentă, deci mai puțin rezistentă.

Probabil că la formarea malformațiilor disrafice ale sistemului nervos central intervine atît factorul de desfaceră a tubului neural prin hiperpresiune lichidiană, cît și tulburarea mecanismului de închidere a tubului neural. Defectul de închidere reprezintă factorul principal, determinant, iar distensia prin hiperpresiune lichidiană favorizează disrafia. În ceea ce privește factorul de creștere exagerată a tubului neural, acesta este un element ocazional.

1.2.1.1. CRANIUM BIFIDUM

În această grupă largă de malformații disrafice sînt incluse: cranioschizisul total și meningoencefalocelele.

1.2.1.1.1. CRANIOSCHIZISUL TOTAL

Reprezintă forma cea mai gravă de *cranium bifidum*, în care calota craniană este hipoplazică sau absentă și creierul, mai mult sau mai puțin afectat, este expus la exterior. Malformația este incompatibilă cu viața și exclude posibilitatea oricărui tratament.

Cranioschizisul total cuprinde diferite forme:

Anencefalia este o malformație congenitală caracterizată prin absența calotei craniene (cutia craniană este reprezentată practic doar de baza craniului). Creierul apare ca o masă spongioasă, vasculară, incomplet diferențiată, denumită aria cerebrovasculară. Există diferite forme de anencefalie: absența telencefalului, absența telencefalului și diencefalului; în unele cazuri nu există decît creierul posterior.

Anencefalia se întâlnește cu o frecvență deosebită în Irlanda de Nord și Țara Galilor. După Carter și Evans (1973), anencefalia înregistrează în Țara Galilor un procent de 3,54, în timp ce la japonezi și negroizi este foarte rară. În Franța, după Rudant (1960), anencefalia este constatată într-o proporție de 0,53‰. De remarcat că incidența cazurilor pare influențată de mediul ambiant. Astfel s-a constatat apariția afecțiunii în orașele mari, vorbindu-se de adevărate „epidemii”. MacMahon și Yen Stella (1971) au descris o astfel de „epidemie” de anencefalie la Boston în anii 1930—1934. Aceiași autori stabilesc corelații între situația socială a mamei și riscul de copil cu anencefalie, incriminînd astfel tot factorii de mediu.

Malformația predomină la sexul feminin într-o proporție cuprinsă între 1,9 și 4,2 : 1, după statisticile diferiților autori.

Anencefalia se însoțește de hidramnios într-un mare număr de cazuri. Datele embriologice arată că malformația se datorează unei tulburări marcate de închidere a tubului neural în porțiunea encefalică; are loc inițial o dezvoltare excesivă a tuturor formațiunilor nervoase ale encefalului, urmată de o degenerescență secundară, care are ca rezultat prezența unor vestigii de țesut cerebral pierdute într-o masă de țesut angiomatos (aria cerebro-vasculară).

Totodată, datele embriologice au permis încadrarea anencefaliei și meningoencefalocelelor în grupul comun al malformațiilor disrafice (Ostertag, 1956).

Malformația este incompatibilă cu viața (letală imediat după naștere); numai 5% dintre purtători supraviețuiesc cîteva zile pînă la o săptămînă. Malformația este însoțită frecvent și de alta anomalii ale axului cerebrospinal (mai ales *spina bifida*) sau generale.

Exencefalia se caracterizează printr-o hipoplazie importantă a calotei craniene, prin care herniază resturi de țesut nervos cerebral. Malformația este incompatibilă cu viața și face trecerea de la anencefalie la meningoencefalocele (Joppich și Schulte, 1968).

1.2.1.1.2. MENINGOENCEFALOCELELE

Meningoencefaloccelele reprezintă o herniere de conținut intracranian (meninge, țesut nervos, ventricul) printr-un orificiu anormal, congenital, cel mai adesea pe linia mediană a craniului. Aceste afecțiuni congenitale, binecunoscute pediatriilor și chirurgilor, nu pun atât probleme de diagnostic, cât mai ales de indicație operatorie, respectiv de alegere a momentului operator optim.

Frecvența meningoencefaloccelor variază, după autori, între 1/2 500 (Trélat) și 1/25 000 de nașteri (Vigne) [ambii citați de Klein (1966), care raportează o incidență de 1/15 000 de nașteri]. Între aceste limite se încadrează și datele comunicate de Wallace și colab. (1953) și de Lorber (1967). Suwanwela și Hongsaprabhas (1966) au găsit, în Tailanda, la 21 071 de născuți vii, în decurs de doi ani și jumătate, patru meningoencefaloccele fronto-etmoidale, deci o incidență de 1/5 000. În Clinica de obstetrică și ginecologie „Polizu” din București, la 14 493 de nașteri, în perioada 1968—1970, s-au constatat două meningoencefaloccele. În raport cu meningomieloccelele, frecvența lor este mult mai mică. Astfel, Ingraham și Matson (1954) raportează 187 de meningoencefaloccele față de 1 157 de cazuri de meningomieloccele găsite în aceeași perioadă. Fischer și colab. (1952) au semnalat că, din 530 de cazuri de *spina bifida* și *cranium bifidum*, doar 48 erau meningoencefaloccele; și, în sfârșit, după Lorber (1961), Barrow și Simpson (1966), Erckstein și Macnab (1966), meningoencefaloccelele reprezintă 10—15% din totalul tulburărilor disrafice ale sistemului nervos central.

În Clinica de neurochirurgie din București, în perioada 1940—1977 au fost internate 1 078 de cazuri de asemenea malformații, dintre care 580 meningoencefaloccele (tabelul I) și 498 *spina bifida* (chistică și

TABELUL I

**Tipurile de meningoencefaloccele în seria Clinicii de neurochirurgie
din București (1940—1977)**

a) Meningoencefaloccele de convexitate		63
meningoencefaloccele frontale	1	
meningoencefaloccele parietale	19	
meningoencefaloccele occipitale	29 (mediane 58)	
meningoencefaloccele parieto-occipitale	9	
meningoencefaloccele pterionale	5 (laterale 5)	
b) Meningoencefaloccele ale bazei		517
meningoencefaloccele fronto-etmoidale		513
meningoencefaloccele nazo-frontale	157	
meningoencefaloccele nazo-etmoidale	337	
meningoencefaloccele nazo-orbitare	19	
meningoencefaloccele sfeno-orbitare		1
meningoencefaloccele sfeno-maxilare		0
meningoencefaloccele bazale propriu-zise		3
Total meningoencefaloccele		580

ocultă). Proportia, mult diferită față de cea semnalată de autorii menționați anterior, se datorește faptului că multe meningoencefalocele sînt rezolvate chirurgical încă din perioada neonatală de către serviciile de chirurgie teritorială.

În ceea ce privește sexul, Fèvre (1963) remarcă predominanța netă a malformației la sexul feminin, în acord cu datele prezentate de Lorber (1967), care raportează o incidență de 2—3 ori mai mare la fete, comparativ cu băieții. În schimb Gerlach și colab. (1967) nu constată predominanța acestor malformații la vreunul dintre sexe. În Clinica de neurochirurgie din București au fost internați 286 de băieți și 294 de fete. Dacă pe întreaga serie nu se apreciază o predominanță evidentă de sex, în schimb din cele 63 de cazuri de meningoencefalocele de convexitate, 41 au fost întâlnite la fete și numai 22 la băieți, deci un raport de 2/1 care concordă cu cel găsit și într-o statistică anterioară (Arseni și colab., 1971).

Malformația este situată pe linia mediană, la orice nivel cuprins între rădăcina nasului și gaura occipitală, pe calotă sau bazal profund, în fosa cerebrală anterioară. Cu totul excepțional, meningoencefalocelele pot avea sediul lateral, și anume la nivelul pterionului. Denumirea meningoencefalocelelor este dată de sediul defectului osos.

Clasificare anatomică. După conținutul pungii herniate, meningoencefalocelele se grupează în (fig. 1 — a—d):

- a) encefalocele — cînd conțin țesut cerebral;
- b) meningocele — cînd conțin numai învelișuri meningiene și LCR;
- c) meningoencefalocele — cele mai frecvente;
- d) encefaloventriculocele — cînd conțin și porțiuni de ventricul, uneori chiar cu plex coroid (Rand și colab., 1964);
- e) meningoencefaloventriculocele — care conțin meninge, LCR, țesut cerebral și ventricul.

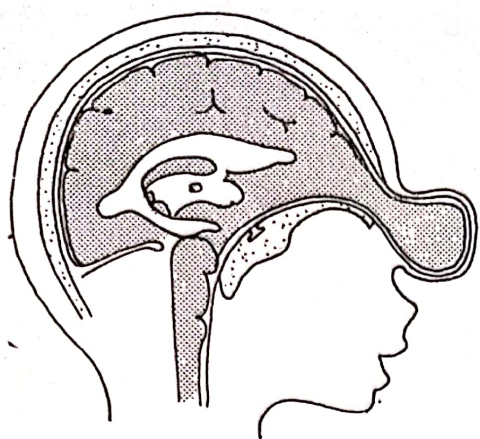
În practică se utilizează de obicei termenul de meningoencefalocel. Precizarea conținutului sacului se poate face însă numai prin verificare chirurgicală sau necropsică. Alți autori întrebuintează termenii de cefalocel (Gerlach și colab., 1967; McLaurin, 1964; Joppich și Schulte, 1968) sau encefalocel (Klein, 1966; Ingraham și Matson, 1954; Jackson și Thompson, 1959).

După sediu, meningoencefalocelele se grupează în:

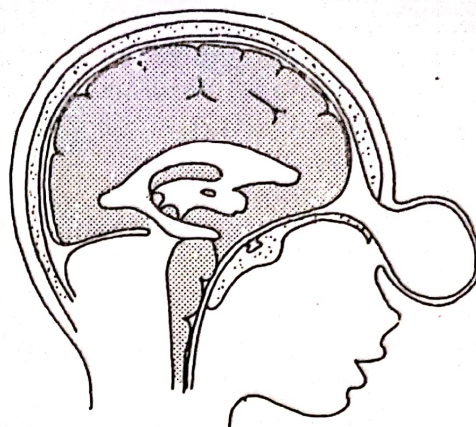
1. *Meningoencefalocele de convexitate*, care includ:

- a) meningoencefalocelele occipitale, care pot fi superioare (situate deasupra tentoriului, cu conținut cerebral), inferioare (situate infratentorial, cu conținut cerebelos) și mixte (supra- și subtentoriale, cînd tentoriul este herniat alături de țesutul nervos);
- b) meningoencefalocelele parietale;
- c) meningoencefalocelele frontale (interfrontale);
- d) meningoencefalocelele laterale (de pterion).

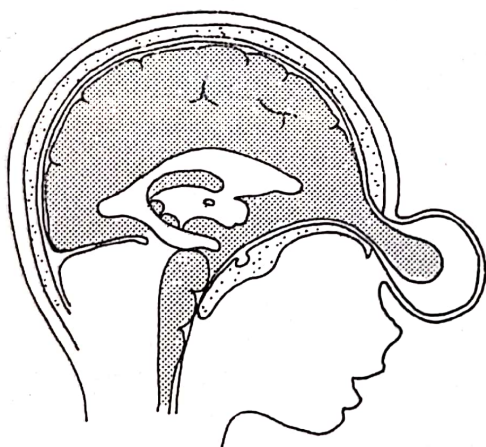
2. *Meningoencefalocelele bazale* nu sînt întotdeauna vizibile la suprafață.



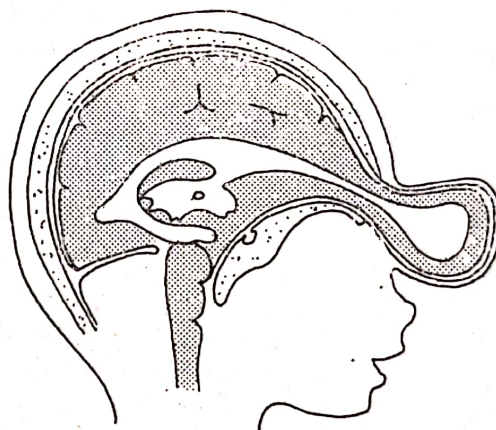
a



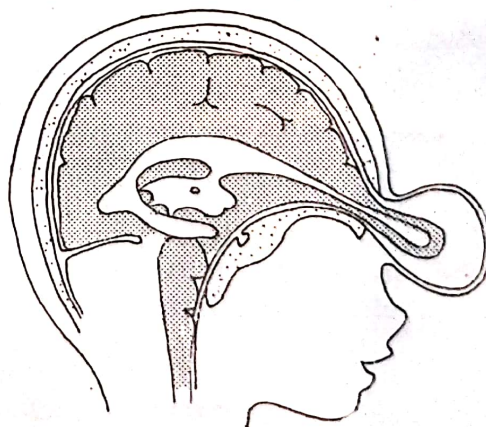
b



c



d



e

Fig. 1 — Prezentare schematică a clasificării meningoencefalocelilor după conținutul pungii herniate:

a — encefalocel; b — meningocel; c — meningoencefalocel; d — encefaloventriculocel; e — meningoencefaloventriculocel.

Meningoencefalocelele bazale vizibile sînt localizate în regiunea *fronto-etmoidală* (defectul osos este situat între etmoid și frontal, adică la granița dintre condro-desmocraniu) și cuprind:

— meningoencefalocelele nazo-frontale, situate între porțiunea bazală a osului frontal și osul nazal și care se exteriorizează median sau lateral deasupra nasului;

— meningoencefalocelele nazo-etmoidale, situate între etmoid și osul frontal, care se exteriorizează între partea osoasă și cartilaginoasă a nasului;

— meningoencefalocelele nazo-orbitare (orbitare anterioare), situate între oasele frontal, etmoidal și lacrimal, și care se exteriorizează în partea anterioară a orbitei.

Meningoencefalocelele bazale, nevizibile la suprafața craniului, includ:

a) meningoencefalocelele sfeno-orbitare, în care hernierea are loc prin fisura orbitală superioară sau canalul optic (între osul frontal și osul sfenoidal), cu dezvoltare retrooculară, determinînd exoftalmie, din care cauză se mai numesc și meningoencefalocele orbitare posterioare;

b) meningoencefalocelele sfeno-maxilare, în care hernierea parcurge toată fisura orbitală superioară și se angajează prin fisura orbitală inferioară în fosa sfeno-maxilară. Această herniere este înîlînită frecvent în malformațiile incompatibile cu viața, fiind de cele mai multe ori descoperită la necropsie;

c) meningoencefalocelele bazale propriu-zise, care cuprind:

— meningoencefalocelele nazo-faringiene, în care țesutul cerebral și meningele herniază prin etmoid sau între etmoid și osul frontal (fig. 2);

— meningoencefalocelele sfeno-etmoidale, care herniază între oasele etmoid și sfenoid;

— meningoencefalocelele sfeno-faringiene, care herniază prin osul sfenoid (prin șaua turcească).

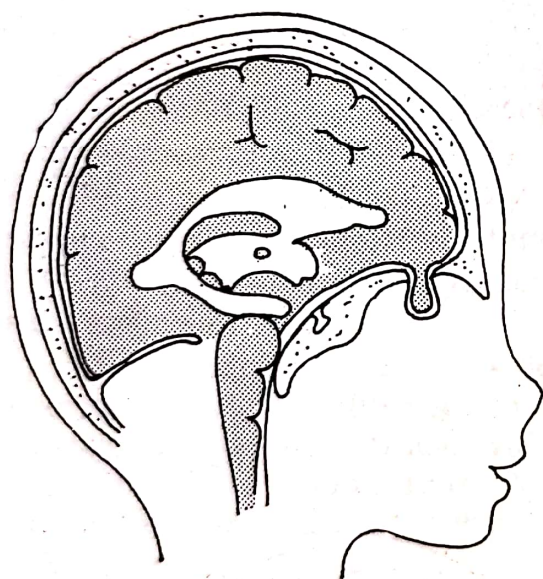


Fig. 2 — Meningoencefalocel nazo-faringian.

Din totalul de 580 de cazuri de meningoencefalocele internate în

Clinica de neurochirurgie din București în perioada 1940—1977, 517 (89,14%) au fost meningoencefalocele bazale și doar 63 (10,76%) meningoencefalocele de convexitate (vezi tabelul I). De aici reiese că meningoencefalocelele bazale sînt mult mai frecvente decît cele de convexitate, situație valabilă atît pentru țara noastră, cît și pentru estul Europei și Asia, în timp ce în vestul Europei și în S.U.A., raportul este invers. Astfel, cele 187 de meningoencefalocele raportate și Ingraham și Matson (1954) au fost repartizate astfel: bazale 10 cazuri (5,3%) și de convexitate 177 de cazuri (94,7%) (tabelul II). Date asemănătoare raportează Jack-

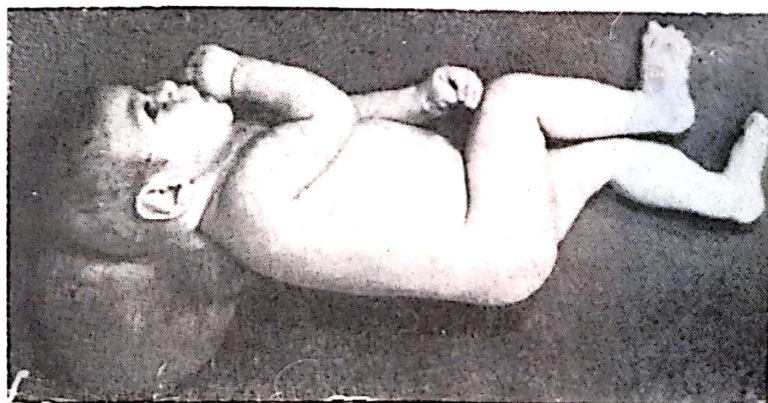
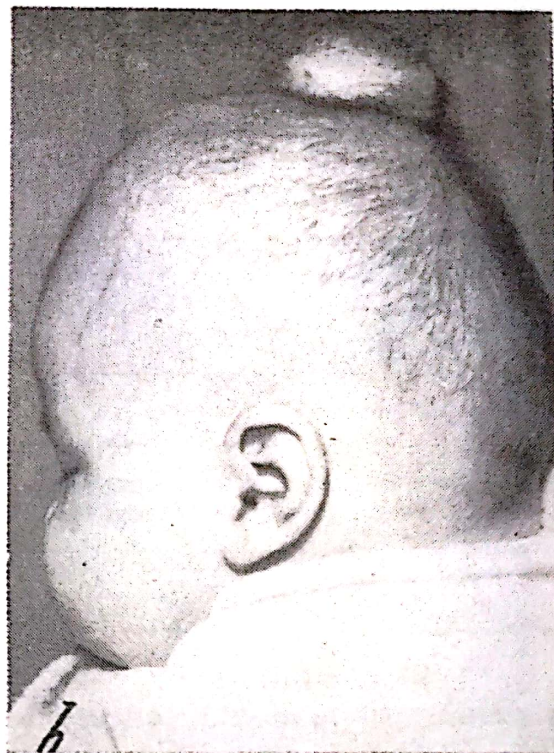
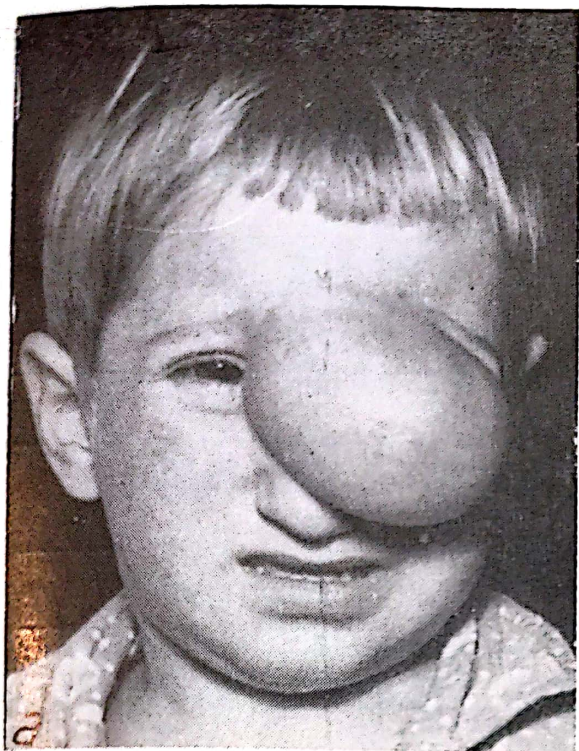


Fig. 3 — a—f — Forme și dimensiuni diferite de meningoencefalocel.

son și Thompson (1959), Klein (1966), Suwanwela și Hongsaprabhas (1966). Gölnitz (1973).

TABELUL II

Tipuri de meningoencefalocel în seria lui Ingraham și Matson (1954)

a) Meningoencefalocel de convexitate		177
meningoencefalocel frontale	11	
meningoencefalocel parietale	27	
meningoencefalocel occipitale	139	
b) Meningoencefalocel ale bazei		10
meningoencefalocel fronto-etmoidale	9	
meningoencefalocel nazo-faringeale	1	
Total meningoencefalocel		187

Tablou clinic. Pentru descrierea clinică este necesară, de la început, o delimitare a meningoencefalocelului vizibil la suprafața craniului de cele profunde, nevizibile. Meningoencefalocelul de convexitate și cele bazale vizibile sînt unice în majoritatea cazurilor și au aspectul unei tumori exocraniene congenitale, situată pe linia mediană sau paramediană, constituind adesea singura manifestare clinică și fiind recunoscute ușor chiar de la naștere. Dimensiunea lor variază de la aceea a unei alune pînă la aceea a unei mase monstruoase, cît un cap de făt. Malformația se prezintă sub forme foarte diferite, pediculată sau sesilă, și este



Fig. 4 — Meningoencefalocel ulcerat.

acoperită de piele sănătoasă, întinsă, glabră, dar cu părul crescut în jur la nivelul calvariului (fig. 3 a-f). Tegumentele de acoperire pot fi ușor subțiate, cu desen vascular intens și cu pete angiomatoase sau chiar ulcerate (fig. 4) și fistulizate. Formațiunea poate avea o consistență varia-

bilă la palpare, de la fluctuantă la dură, în funcție de conținut, poate fi pulsatilă sau nu, mărindu-se în unele cazuri în timpul efortului de tuse prin creșterea presiunii intracraniene. Defectul osos cranian se palpează cu destulă dificultate.

Semnele neurologice lipsesc de obicei. Asocierea cu unele modificări de tip paralizie, convulsii, tulburări de vedere, strabism, întârziere în

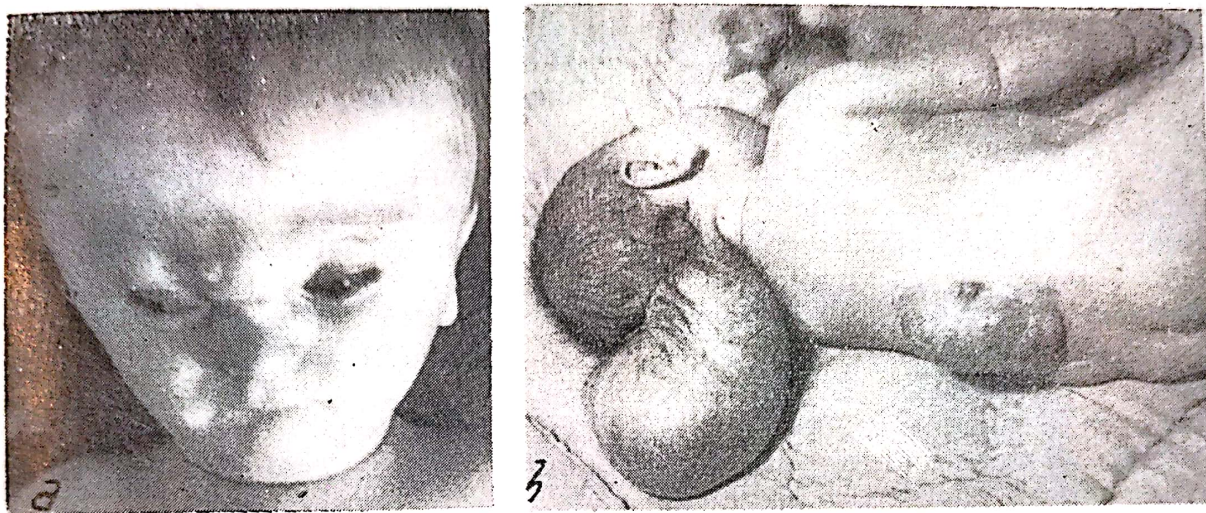


Fig. 5 — Malformații coexistente cu meningoencefalocelul:
a — hidrocefalie; b — meningomiocel.

dezvoltarea psiho-motorie indică o suferință cerebrală concomitentă subiacentă. Meningoencefalocelul situat anterior (fronto-nazal) determină disjuncția oaselor proprii ale nasului, cu îndepărtarea și deformarea orbitelor. Simptomatologia neurologică este de fapt dependentă de dimensiunea disrafiei.

Meningoencefalocelul poate fi asociat și cu alte malformații ca microcefalia, hidrocefalia, meningomiocelul, lipomul sacrat, sinusul dermal, malformații ale extremităților, microftalmie sau anoftalmie, alte malformații faciale sau viscerale (fig. 5 a—b).

Meningoencefalocelul sfeno-orbitar, orbitar posterior se traduce clinic prin exoftalmie unilaterală, pulsatilă sau nu, și este influențat de poziția copilului (se micșorează sau chiar dispar în clinostatism și devin evidente sau se accentuează în ortostatism). Aceste forme sunt însă rare (doar un singur caz în seria noastră de 580 de meningoencefaloceluri). Fargueta și colab. (1973) publică un caz personal și revăd cu această ocazie literatura dintre 1965 și 1973, găsind publicate doar 34 de cazuri de encefalocel sau meningocele orbitar posterior. Meningoencefalocelul bazal profund este foarte rar; în practica noastră am întâlnit doar 3 cazuri în regiunea nazo-faringiană. Deși sunt malformații congenitale, ele pot deveni evidente clinic abia la vârsta adultă; purtătorii se prezintă de obicei la medicul otolaringolog pentru obstrucție nazală sau pentru rinoree lichidiană. Probabil că numărul acestor malformații este mai mare, dar scapă de multe ori diagnosticului când sunt de dimensiuni mici și necomplicate. Meningoencefalocelul bazal profund este acoperit de mucoase. Ele pot fistuliza spontan, datorită ulcerării malformației, sau secundar unor manevre endonazale, ca biopsia sau rezecția.

Examenе paraclinice. Radiografia simplă a craniului este deosebit de utilă, evidențiind în toate cazurile sediul și dimensiunea exactă a defectului osos și conturând uneori malformația. Defectul osos apare bine delimitat, cu margini netede, regulate, neîngroșate, de mărime variabilă, neexistând un raport proporțional între dimensiunea meningoencefalocelului și cea a orificiului osos (Pendergrass și colab., 1956). Defectul osos are în general o formă rotundă; cele situate bazal profund sînt de obicei de formă ovalară și de multe ori se evidențiază numai tomografic (fig. 6 a—c). Thijssen și colab. (1976) subliniază importanța examenului radiologic și în special a tomografiei pentru diagnosticul encefalocelilor bazale.

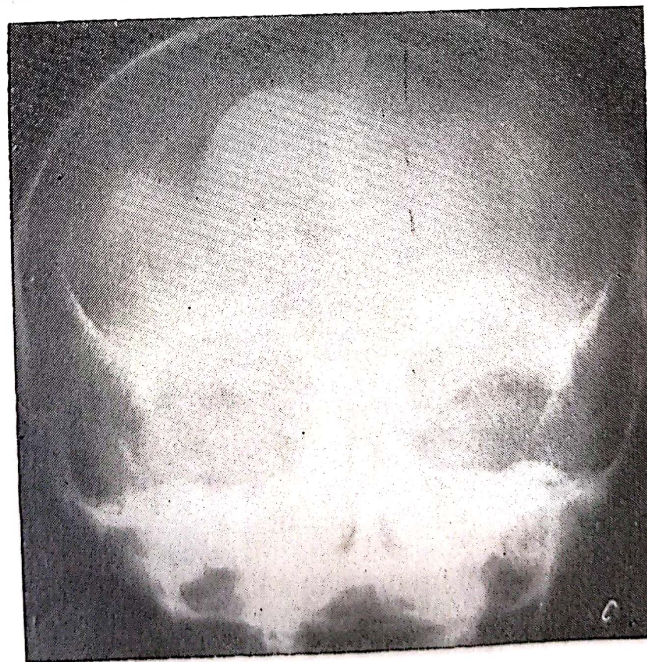
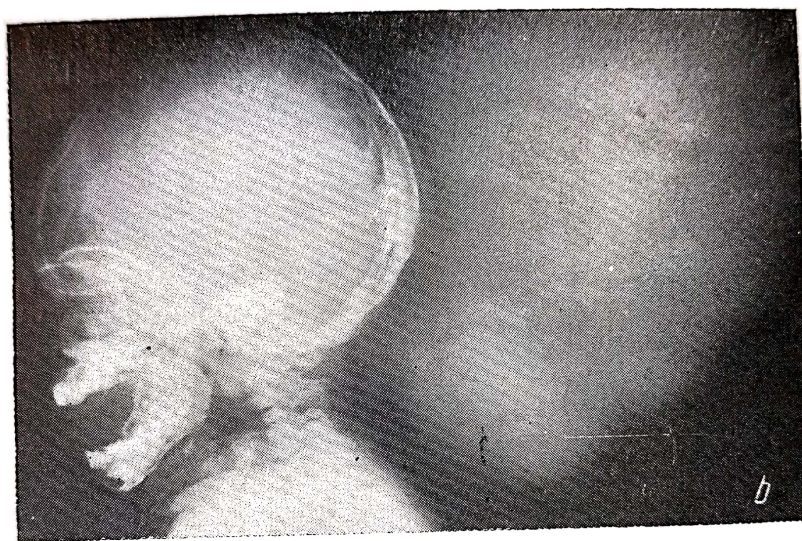
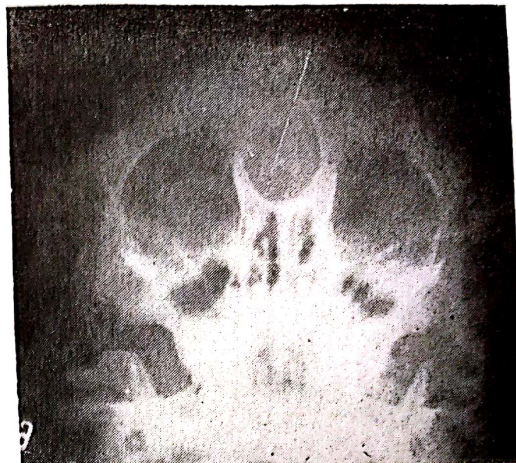
În cazul meningoencefalocelilor bazale endonazale fistulizate, pentru diagnosticul fistulei se indică scintigrafie cerebrală cu radioiodserum-albumină (RISA) sau yterbiu ca de altfel la toate fistulele craniene bazale. Pneumoencefalografia relevă participarea cerebro-ventriculară la malformație, element important pentru intervenția chirurgicală. Puncția sau injectarea de substanțe opace în formațiune sînt manevre periculoase, contraindicate. Transiluminarea evidențiază transparența formațiunii în cazul meningocelelor; absența transparenței malformației nu exclude diagnosticul de meningoencefalocel și nu poate preciza dacă există sau nu participare cerebrală.

Diagnostic. Diagnosticul este evident în general de la naștere, după aspectul și poziția formațiunii, iar examenul radiografic vizualizează defectul osos. De obicei, toate excrescențele de părți moi în teritoriul liniei mediane a craniului sînt suspicionate de meningoencefalocel.

În cazul meningoencefalocelilor de convexitate este necesar diagnosticul diferențial cu: *cefalhematomul calcificat al sugarului*, în care nu se constată defect osos, iar radiografia craniiană arată o bombare a tablei externe cu aspect de „fagure” al diploiei; *chisturile dermoide și lipomele*, situate pe linia mediană și care nu sînt însoțite de defect osos anormal, congenital; *tumorile osoase ale craniului (sarcoamele)*, la care examenul radiologic arată o liză osoasă progresivă cu margini neregulate; *fracturile progresive ale craniului*, afecțiuni cu sediul în regiunea boselor craniene, adică la locul de predilecție al fracturilor la sugar, aspectul radiografic arătînd un defect osos cu margini neregulate, subțiate; *sinusul pericranian*, situat în vecinătatea sinusului longitudinal superior și care apare radiografic ca un mic defect osos cu margini nete; el poate fi redus cu ușurință prin compresiune digitală și este influențat evident de manevrele de creștere a presiunii venoase intracraniene.

În cazul meningoencefalocelilor bazale fronto-etmoidale, se impune diagnosticul diferențial cu: *tumorile dermoide*, care au frecvent sediul în unghiul intern al orbitei, sînt dure, bine delimitate, neaderente în profunzime; *angioamele orbitare*, mai ales că tegumentele care acoperă meningoencefalocelul pot prezenta adesea pete angiomatoase sau o rețea vasculară superficială evidentă. În orice caz este contraindicată puncția locală în vederea stabilirii diagnosticului; *mucocelule*, tumori moi, cu punct de plecare din mucoasa sinusurilor, apărînd cu predilecție la copilul mare; *chisturile parazitare* (hidatidoza orbitală), neîntîlnite la sugar și la copilul mic, însoțite de tumefacție edematoasă a pleoapei.

Fig. 6 — Sediul și dimensiunea defectului osos pe radiografia craniului:
a — meningoencefalocel nazo-etmoidal; *b* —
 meningoencefalocel gigant occipital; *c* —
 meningocele interfrontal.



Meningoencefalocelele sfeno-orbitare, care, prin dezvoltarea lor retrooculară determină exoftalmie, uneori pulsatilă, pot duce la confuzia cu *fistula carotido-cavernoasă*, afecțiune de origine predominant traumatică, ce apare de obicei după vârsta de 15 ani, neîntâlnită în experiența clinicii noastre la copii sub 7 ani.

Meningoencefalocelele bazale propriu-zise, cu dezvoltare endonazală, impun diferențierea de *polipul nazal*, la care biopsia sau ablația așa-zisului „polip”, efectuate în serviciile O.R.L., pot avea drept consecință rinoreea lichidiană cu meningită secundară sau recidiva meningoencefalocelului. Dealtfel, în toate fistulele LCR nazale de origine necunoscută trebuie avut în vedere și diagnosticul de meningoencefalocel endonazal.

Evoluție. Meningoencefalocelele de convexitate au în majoritatea cazurilor o evoluție progresivă, ajungând în scurt timp la dimensiuni gigantice. Această creștere pe seama meningelor și a encefalului duce la afectarea gravă a sistemului nervos central. Spre deosebire de acestea, meningoencefalocelele bazale sînt în majoritatea cazurilor neevolutive sau lent evolutive; foarte rar s-a semnalat o creștere rapid progresivă a formațiunii.

Meningoencefalocelele pot fi ulcerate și fistulizate de la naștere sau cu acoperire tegumentară parțială și exulcerarea țesutului nervos, predispunând la hemoragii și infecții. Alteori, tegumentele subțiate ale meningoencefalocelului se ulcerează și se fistulizează secundar, ducînd la meningoencefalită. Neavînd protecția cutiei craniene, meningoencefalocelele sînt expuse ușor la traumatisme externe, cu posibilitatea ruperii malformației.

Tratament. Toți autorii sînt de acord că meningoencefalocelele beneficiază numai de tratamentul *chirurgical*, care constă în cura radicală a malformației. Problema alegerii momentului optim operator, a tehnicii chirurgicale și eventual stabilirea contraindicațiilor operatorii sînt însă controversate. Intervenția chirurgicală are drept scop: a) suprimarea comunicării anormale endo-exocraniene și oprirea evoluției meningoencefalocelului, deci a creșterii hernierii conținutului intracranian; b) rezecția țesutului nervos modificat, cicatriceal; c) prevenirea ulcerării și a fistulizării meningoencefalocelului sau tratarea chirurgicală în cazul celor complicate cu ulcerare sau fistulizare, pentru evitarea infecțiilor secundare intracraniene (meningoencefalită); d) corectarea estetică a formațiunii exocraniene.

Alegerea momentului operator și a tehnicilor chirurgicale depinde de sediul și de starea locală a meningoencefalocelului.

În cazul meningoencefalocelilor de convexitate, este indicată cura radicală a malformației într-un singur timp operator. Ținînd seama de caracterul evolutiv și de posibilitatea de ulcerare și de fistulizare, cu complicații infecțioase consecutive, este de preferat indicația operatorie precoce. În baza experienței noastre, considerăm că momentul operator cel mai propice este între săptămînile a 4-a și a 12-a, perioadă în care sugarul poate suporta intervenția în bune condiții și cînd meningoencefalocelul nu a ajuns la dimensiuni mari. În meningoencefalocelele gigante pediculate, mai ales occipitale inferioare, manevrele operatorii trebuie să fie blînde pentru a nu deplasa brutal malformația și a tracționa

sistemul nervos central, cu consecințe letale prin edem cerebral și hemoragie. Conținutul herniat este rezecat, deoarece țesutul nervos din hernie este de cele mai multe ori cicatriceal, deci nefuncțional; chiar dacă acest țesut este normal, încercarea de repunere în cutia craniană are un rol compresiv, constatare cu care sînt de acord și Gerlach și colab. (1967). Prin urmare, nu sîntem de părerea lui Ingraham și Matson (1954), nici a lui Jackson și Thompson (1959), care pledează pentru repunerea țesutului cerebral în cavitatea craniană. Ligaturarea sacului herniat neexplorat, deci cu țesut nervos în interior, este total contraindicată. *Dura mater* se închide etanș, fie cu fir circular transfixiant, fie prin plastie cu periost învecinat sau cu *dura mater* liofilizată, iar în lipsa acesteia, cu *dura mater* prelevată concomitent de la alt bolnav. Uneori se poate recurge la *fascia lata*, prelevată de la mamă în timpul intervenției. În cazul unor defecte osoase mari, se va efectua plastia cu placă de acrilat sau tantal. Alți autori folosesc pentru plastie autohomogrefe osoase (Fèvre, 1963). Defectele osoase mici nu necesită plastie în mod obligatoriu. O atenție deosebită este acordată ventriculocelelor, care, chiar în cazul defectelor osoase mici, necesită închiderea atât a *durei mater*, cît și a defectului osos.

În cazul meningoencefalocelilor bazale, staționare sau lent evolutive, cura malformației se va efectua în doi timpi: timpul prim, intracranian, și timpul secund, extracranian. Deoarece timpul operator intracranian este o intervenție chirurgicală laborioasă, greu de suportat de către sugar, momentul operator optim este după vîrsta de 2 ani.

Timpul intracranian se execută prin volet frontal bilateral: țesutul cerebral herniat se rezecă la nivelul defectului dural, care apoi este suturat, se chiuretează țesutul nervos herniat prin defectul osos și se aplică etanș pe breșa osoasă o placă de superacril. Cu această metodă originală am obținut rezultate operatorii bune.

Plastia defectului osos se poate face fie cu material osos recoltat de la bolnav (autohomogrefe osoase exocraniene sau endocraniene) (Fèvre, 1963) sau heterogrefe osoase liofilizate, fie cu diferite substanțe plastice polimerizate sau metale ca plexiglas, acrilat, burete de masă plastică, tantal, vitaliu (David și colab., 1969). În trecut foloseam, ca și alți autori (Suwanwela și Hongsaprabhas, 1966), material din plafonul orbital.

Timpul secund, exocranian, se efectuează după un interval de minimum 3 luni de la primul timp operator, deoarece uneori formațiunea regresează sau chiar dispare spontan dacă meningocelul a fost mic. Acest timp este de fapt o operație estetică, care reprezintă în cele mai multe cazuri principalul motiv al adresabilității bolnavilor.

În unele servicii de chirurgie abordarea meningoencefalocelilor fronto-etmoidale se efectuează pe cale exocraniană, prin rezolvarea locală a sacului herniei și defectului osteodural, folosindu-se aceleași metode de plastie. Noi utilizăm metoda abordării exocraniene în scop estetic doar în meningoencefalocelile fronto-etmoidale mici, fără comunicare exo-endocraniană lichidiană. Meningoencefalocelile bazale, care nu sînt vizibile la suprafață, ca cele orbitare posterioare, se pot rezolva numai pe cale intracraniană.

În ceea ce privește rezolvarea neurochirurgicală a meningoencefalocelilor endonazale (bazale profunde), deși tehnica operatorie este aceeași

ca la meningoencefaloccelele fronto-etmoidale, totuși, întrucât sînt situate bazal profund și mai posterior, în apropierea regiunii optochiasmatică și a arterelor carotidiene, expunerea acestei regiuni este mai dificilă și fixarea plăcii de acrilat comportă mai multe riscuri, cu atît mai mult, cu cît aceasta o facem prin lipirea marginilor ei cu un instrument supraîncălzit (Horvath și Iliescu, 1966). Meningoencefalocelul endonazal este o afecțiune ce aparține specialității O.R.L., unde se prezintă de obicei bolnavul pentru acuzele sale și unde se stabilește diagnosticul. Neurochirurgului îi revine sarcina de a rezolva timpul operator endocranian, urmînd ca, în cazul persistenței obstrucției nazale, specialistul O.R.L. să efectueze ulterior cura exocraniană endonazală. Tratamentul rinolievoreei, simptomul cel mai frecvent al acestor afecțiuni, așa cum arată și Benson și colab. (1962), Zander și Oberson (1964). Ștefaniu și colab. (1960), constă în repararea defectului craniodural *numai* pe cale endocraniană. Încercarea de rezolvare chirurgicală a acestor meningoencefaloccele numai pe cale endonazală este contraindicată, datorită pericolului de infecție și dificultăților de închidere (Horvath și Iliescu, 1966).

Meningoencefaloccelele fistulizate spontan sau traumatic au indicație operatorie de urgență, indiferent de sediul malformației și de vîrsta copilului. Rezolvarea lor chirurgicală vizează în primul rînd închiderea fistulei LCR; cura radicală a formațiunii se face după caz, numai dacă este posibil.

Meningoencefaloccelele ulcerate impun inițial un tratament conservator, pînă la epitelizare, după care vor fi operate.

Contraindicațiile operatorii sînt reprezentate de sindroamele plurimalformative și handicapurile biologice grave (distrofie avansată, imaturitate); tot o contraindicație operatorie o constituie meningoencefaloccelele anterioare gigante exulcerate și meningoencefaloccelele infectate.

Complicații postoperatorii. *Epilepsia*, frecvent asociată, se datorește suferinței cerebrale concomitente sau poate fi o complicație a actului operator. Tot suferința cerebrală explică coexistența și a altor deficite neurologice. Uneori se constată o întîrziere psiho-motorie, care este mult mai frecventă în meningoencefaloccelele bazale anterioare decît în cele de convexitate, fapt subliniat și de Gerlach și colab. (1967). McLaurin (1964) susține că cele mai importante modificări psihice însoțesc meningoencefaloccelele parietale, constatare care este în contradicție cu părerea noastră, deoarece în țările occidentale predomină meningoencefaloccelele de convexitate, deci aprecierea acestui autor se referă de fapt numai la acest grup.

Hidrocefalia este o complicație mult mai rară decît în cazul *spinei bifide* operate, dar deseori poate coexista cu meningoencefaloccelele.

Fistula LCR constituie o complicație postoperatorie periculoasă, care poate fi preîntîmpinată prin alegerea momentului operator optim, abordarea adecvată a malformației, rezolvarea operatorie corectă a fiecărei localizări, prevenirea infecției intra- și postoperatorii.

Recidiva meningoencefaloccelor, determinată de obicei de rezolvarea incorectă a malformației, necesită reintervenția operatorie.

Rezultate operatorii. Respectarea indicațiilor și a contraindicațiilor operatorii, metodele de anestezie și de reanimare moderne, tratamentul

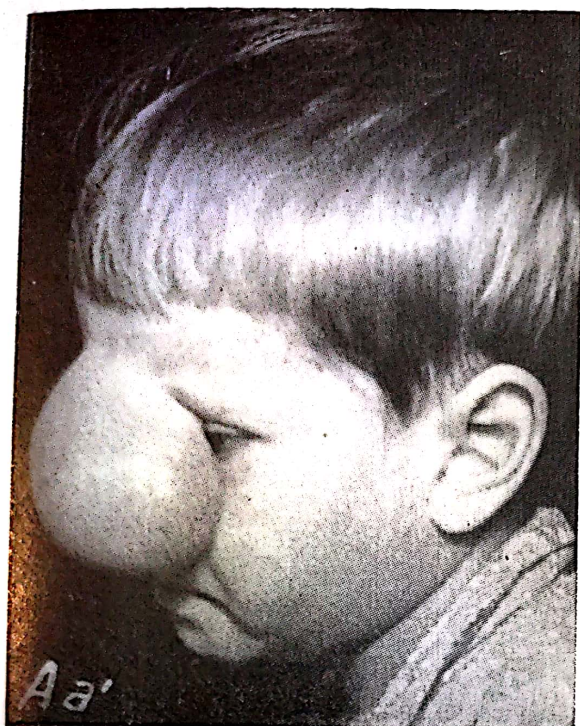


Fig. 7 — Aspecte de copii cu meningoencefalocelate operate:

A — meningoencefalocel nazo-etmoidal (a' — preoperator; b' — după operație endocraniană — timp I operator; c' — după 3 luni de la operația exocraniană — timp II operator);

postoperator corect al meningoencefalocelate au făcut ca din anul 1963 să nu se mai înregistreze în aceste afecțiuni în Clinica de neurochirurgie din București nici un deces postoperator (fig. 7 A—B). În ceea ce privește viitorul funcțional al copilului, acesta depinde de starea preoperatorie a creierului. Epilepsia rămâne o eventuală complicație a meningoencefalocelate operate.



Fig. 7.

B — meningoencefalocel de pterion (a' — preoperator; b' — postoperator — după 5 zile de la operație).

1.2.1.2. SPINA BIFIDA

În acest grup larg de malformații disrafice sînt incluse în ordinea gravității: rahischizisul complet, *spina bifida* chistică (meningomiolocelul) și *spina bifida* oculta. Vom insista asupra ultimelor două forme anatomo-clinice, întrucît rahischizisul complet este incompatibil cu viața.

1.2.1.2.1. MENINGOMIELOCELELE (spina bifida chistică)

Meningomielopelele sînt malformații congenitale consecutive unui defect de închidere a tubului neural și al formațiunilor mezenchimale învecinate, prin care herniază conținutul intraspinal (meninge, țesut nervos), cu sau fără afectarea tegumentelor supraiacente. Aceste malformații pot apare la orice nivel al coloanei vertebrale pe linia mediană posterioară, dar sediul de predilecție este regiunea lombară inferioară și lombosacrată. Defectele de închidere ale tubului neural spinal se observă aproape exclusiv în regiunea posterioară a coloanei, ducînd la diferite forme de *spina bifida* posterioară. Excepțional s-au descris și defecte de închidere anterioare sau laterale, care duc la constituirea *spinei bifide* anterioare sau laterale. Fiind însoțite deseori de leziuni neurologice grave (motorii, sfincteriene, trofice), pe lângă asocierea frecventă a hidrocefaliei și a altor stări malformative concomitente, meningomielopelele ridică probleme multiple, atît din punct de vedere medical, cît și social.

De la început se delimitează două mari afecțiuni disrafice cuprinse sub denumirea de *spina bifida*, și anume:

1. *spina bifida ocultă*, tulburare de închidere ce are drept semn principal distrafia (despicătura) arcului vertebral, cu părți moi de acoperire de obicei normale sau ușor modificate;

2. *spina bifida chistică*, ce include meningocelele și meningomielocelele cu diferitele forme anatomice. Preferăm termenul de meningo-mielocel termenului de *spina bifida* chistică, deoarece definește însăși leziunea anatomică. Dacă tubul neural spinal este interesat disrafic pe toată lungimea lui, se poate vorbi de rahischizis dorsal total — afecțiune incompatibilă cu viața.

Alături de meningoencefaloccele, meningomielocelele sînt cele mai frecvente malformații ale sistemului nervos central. Incidența lor la naștere variază după anotimp (sînt mai frecvente la sarcinile concepute iarna) și după zonele geografice. Cele două forme de *spina bifida* (chistică și ocultă) reprezintă 50% din totalul malformațiilor S.N.C. și 15% din totalul malformațiilor de dezvoltare (Hemmer, 1971). *Spina bifida* ocultă se descrie separat.

Frecvența meningomielocelelor variază după diverși autori. Astfel, Wallace și colab. (1953) raportează o incidență de 0,5—2 la suta de nou-născuți vii. După Alter (1962), incidența acestor malformații la o mie de nașteri este de 1,4—2,8 în Europa, de 1,5—3,2 în S.U.A. și de 0,2—1,0 în Africa. Laurence (1964) raportează o incidență de 4,1—4,6 la mia de nașteri, iar Rickham și Mawdsley (1966), 3,7 la mia de nașteri, în timp ce Smith (1965) constată 1,24 la mia de născuți vii, adică aproximativ 1/800 de născuți vii. În Europa, după datele sintetizate de Stark (1977), meningomielocelul este cel mai frecvent în Irlanda, unde atinge o incidență de 4,5 la mia de nașteri. Același autor relevă incidența scăzută a afecțiunii în Extremul Orient. În Clinica de obstetrică și ginecologie „Polizu“, la cele 14 493 de nașteri din perioada 1968—1970 s-au înregistrat 4 meningomielocele. La Maternitatea din Spitalul clinic „Dr. Gh. Marinescu“ s-au înregistrat 9 meningomielocele într-o perioadă de 5 ani (1966—1970) dintr-un total de 18 936 de nașteri. În raport cu meningoencefaloccele, meningomielocelele au o frecvență mai ridicată. Astfel Ingraham și Matson (1954) constată 1 157 de cazuri de meningomielocele față de 187 de cazuri de meningoencefaloccele pe aceeași perioadă. În Clinica de neurochirurgie din București, în perioada 1940—1977 au fost internate 498 de cazuri cu *spina bifida* (chistică 409 și ocultă 89) față de 580 de cazuri de meningoencefaloccele. Această proporție, mult diferită de cea semnalată de majoritatea autorilor, se datorește faptului că multe meningomielocele sînt rezolvate chirurgical de către serviciile teritoriale de chirurgie încă din perioada neonatală. Apariția familială a fost constatată frecvent. Lorber (1965) apreciază că ar fi vorba de o genă recesivă. Același autor constată că 5—8% din frații copiilor cu *spina bifida* au malformații grave ale S.N.C.

În ceea ce privește *sexul*, statisticile mari arată predominanța meningomielocelelor la sexul feminin. Record și McKeown (1950), precum și Schwidde (1952) au stabilit că frecvența este o dată și jumătate mai mare la fete decât la băieți. În seria noastră de *spina bifida* chistică nu am remarcat o predominanță semnificativă de sex.

Meningomielocelele sînt situate pe linia mediană posterioară a coloanei vertebrale în orice punct, începînd de la gaura occipitală pînă la

sacru. Denumirea malformației este dată după sediul defectului osos: cervical, toracal, lombar, sacrat.

Cele mai frecvente localizări sînt la nivelul coloanei lombare inferioare și lombo-sacrate.

Clasificare anatomică. După starea tegumentelor la nivelul tubului neural malformat, se disting: 1) formele deschise; 2) formele închise (acoperite); 3) formele complicate.

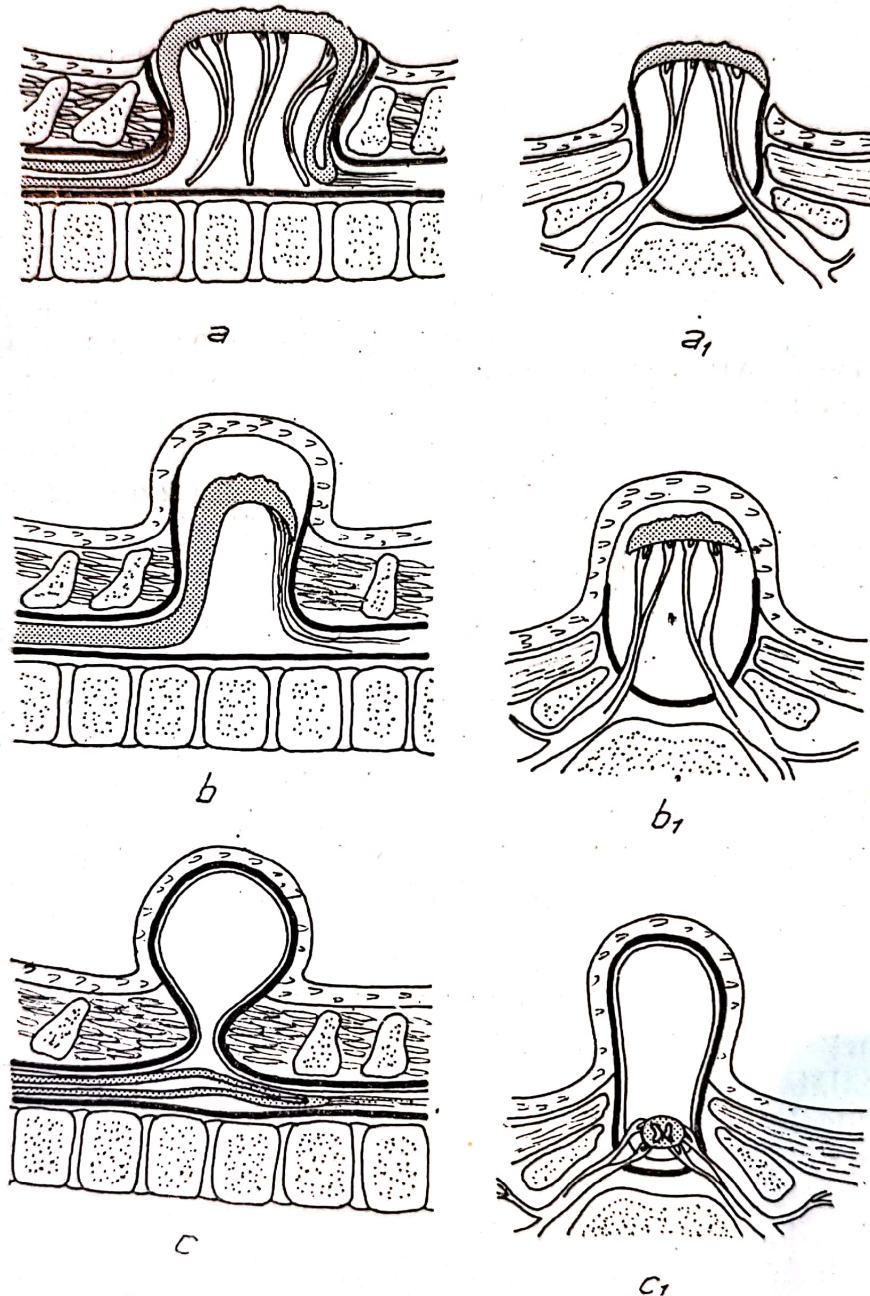


Fig. 8 — Reprezentarea schematică a formelor de meningocele în secțiune longitudinală (a—c) și transversală (a₁—c₁):
a — spina bifida aperta; b — meningocele; c — meningocel.

1. *Formele deschise* sînt cele în care măduva malformată se află liberă la suprafața corpului, constituind așa-numita *spina bifida aperta*. Aceasta este formată dintr-un rudiment medular, roșiatic, asemănător cu

o plagă ulcerată, bogat vascularizat, denumit *aria medulovasculară*. Aceasta se continuă cu zona epitelișeroasă, alcătuită din leptomeninge și epiderm. La periferie se află o zonă dermică modificată, angiomatoasă, cu hipertricoză, după care urmează tegumentul normal (fig. 8, $a-a_1$). În partea cranială a ariei medulovasculare se poate recunoaște uneori terminația canalului central, care constituie porul de deschidere. Rădăcinile nervoase de la nivelul malformației sînt situate în pereții laterali ai sacului lichidian sau ajung la măduva rudimentară (*aria medulovasculară*), traversînd chistul.

2. *Formele închise (acoperite)* sînt cele în care defectul de dezvoltare al țesutului nervos și canalul vertebral sînt acoperite de tegumente normale sau modificate, dar fără soluție de continuitate. De subliniat că nu există o concordanță între dimensiunea exterioară a malformației și cea a defectului osos. În cadrul formelor închise se pot distinge:

Meningomielocelul, cu aria medulară acoperită de tegumente, de care aderă uneori (fig. 8 $b-b_1$).

Meningocelul, forma cea mai benignă de *spina bifida* chistică, în care acumularea de lichid are loc în spațiul subarahnoidian și nu prezintă participare medulară (fig. 8 $c-c_1$).

3. *Formele complicate* (ulcerate, fistulizate) reprezintă acele forme în care tegumentele de acoperire, subțiate, realizează o soluție de continuitate spontană sau traumatică. În formele ulcerate, tegumentele de acoperire a malformației sînt macerate, de obicei prin iritația permanentă locală provocată de urină și decubitul dorsal, apoi se exulcerează și se infectează secundar. În formele fistulizate există o comunicare directă a spațiului subarahnoidian sau a canalului central dilatat prin tegumentele de acoperire perforate traumatic, postulcerație sau datorită hipertensiunii lichidiene.

Tablou clinic. Simptomatologia clinică cuprinde semne locale, semne neurologice și malformații însoțitoare.

Semnele locale reprezintă principalele semne clinice și sînt totodată patognomonice pentru tabloul clinic. Ele sînt evidențiate de la naștere, prin prezența unei tumefacții de mărime variabilă pe linia mediană posterioară. Aspectul clinic variază după forma clinică. Formele acoperite au un aspect tumoral, cu tegumentele normale sau modificat (subțiate, marmorate sau cu cicatrice), uneori hiperpigmentate, cu leziuni cutanate angiomatoase sau hipertricoză în jur. Dimensiunea formațiunii este foarte variabilă, de la aceea a unei alune pînă la aceea a unei mase monstruoase, cît un cap de făt cu consistență fluctuantă sau chiar dură, în funcție de conținut. Baza de implantare poate fi mai mult sau mai puțin largă, dar în general aspectul este cel sésil, formele pediculate fiind mai rare. Formele cu bază largă, acoperite și mai puțin bombate conțin de obicei sub tegumente un lipom. Uneori se pot palpa marginile defectului osos.

În formele complicate, tegumentele supraiacente sînt ulcerate sau fistulizate.

Formele deschise se caracterizează prin prezența unei tumefacții minore, de obicei mai aplatizată, cu o întindere variabilă, cu aria medulovasculară zemuind la suprafață, cu scurgere de LCR; ele apar înconjurate de aria epitelișeroasă și zona dermului, ce fac trecerea spre tegumentele

sănătoase. În jur se poate constata, ca și la formele închise, hiperpigmen-
tație sau angiom cutanat. Formele deschise predomină ca frecvență la
naștere (fig. 9 a—c).

Semnele neurologice sînt legate de gravitatea disrafiei. Absente sau
minore în meningocele, ele sînt aproape întotdeauna prezente în me-

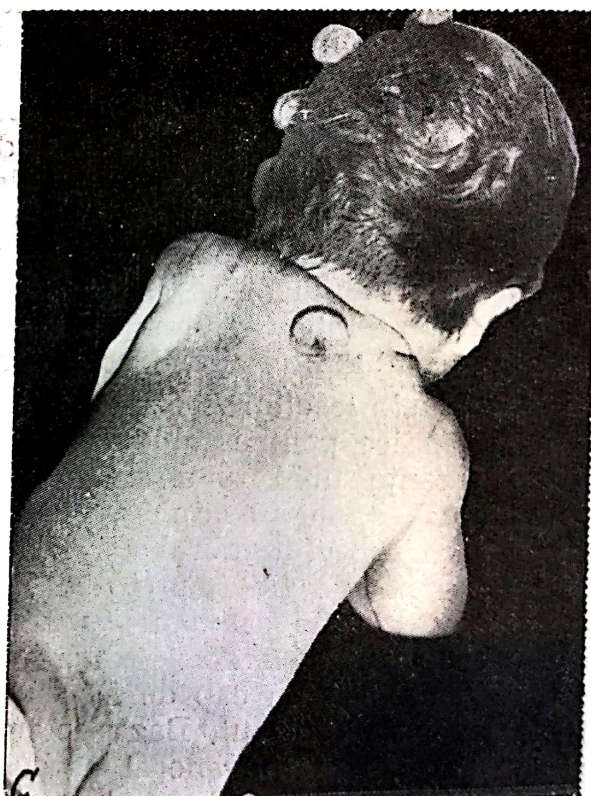
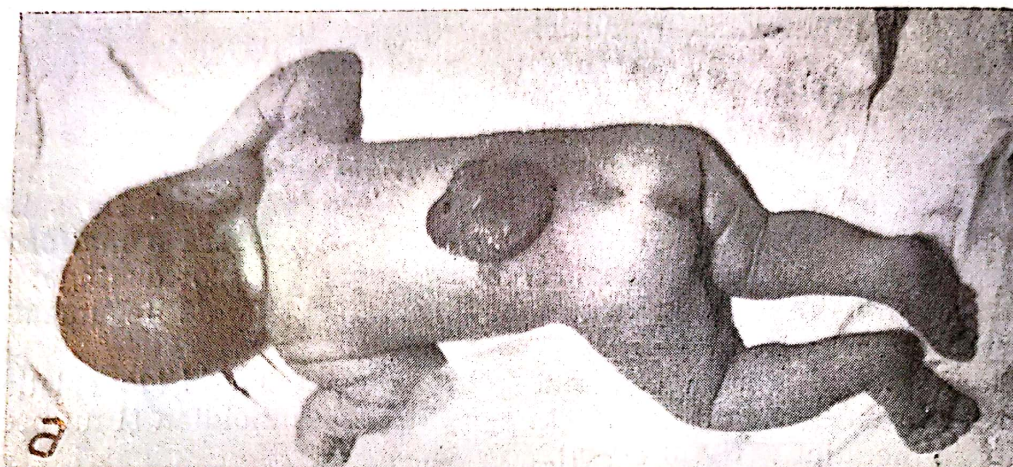


Fig. 9 — Diferite dimensiuni și forme de meningomielocele (a, b, c).

ningomielocele și deosebit de accentuate în formele deschise. Ele constau
în tulburări motorii, senzitive (difícil de controlat la sugari), trofice și
sfinteriene de intensitate variabilă, ajungînd uneori pînă la sindroame
complete de secțiune medulară sau de coadă-de-cal.

Tulburările motorii se manifestă în cele mai multe cazuri sub forma
unor paralizii discrete sau evidente, de obicei flasce, la nivelul membre-

lor inferioare, mai ales distal (meningomielocelele sînt localizate cel mai frecvent în segmentele vertebrelor inferioare). În teritoriile interesate se constată atrofii musculare.

Tulburările sfincteriene interesează atît sfincterul anal, cît şi, mai ales, sfincterul vezical, dar la sugar sînt mai dificil de apreciat. Paralizia sfincterului anal se poate recunoaşte prin prezenţa anusului beant, cu reflex anal absent, şi ocazional prin prolaps rectal. Paralizia sfincterului vezical este recunoscută prin incontinenţa permanentă de urină, care are drept rezultat macerarea pielii regiunii perineale. Palparea abdominală suprapubiană determină rapid o eliminare de urină. În formele cu retenţie, mai rar întîlnite, micţiunile au loc prin prea plin, copilul urinînd frecvent şi puţin. Deficitele neurologice minime (motorii, senzitive, sfincteriene) sînt practic greu de evidenţiat la nou-născut. Tulburările neurologice grave nu scapă însă niciodată examenului clinic. Primul bilanţ al examenului neurologic stabilit la nou-născut nu este definitiv, întrucît se pare că leziunile sînt evolutive.

Malformaţii asociate. Din studiul prezentat de Stark (1977) pe 200 de cazuri de meningomielocele, malformaţiile asociate depistate au fost, în ordinea frecvenţei: hidrocefalia (95%), craniul lacunar (88%), picioarul strîmb congenital (27%), cifoza (25%), scolioza (22%) etc. Cea mai frecventă malformaţie asociată este *hidrocefalia*. Prezintă în general de la naştere, ea nu este diagnosticată de obicei în perioada neonatală, medicul fiind preocupat de meningomielocel. Hidrocefalia poate fi constatată în 70—80% din cazurile de meningomielocele lombare (Laurence, 1964). La copiii cu meningomielocele lombare cu paraplegie, frecvenţa atinge chiar 90% (Lorber, 1961). Trebuie combătută concepţia care susţine că hidrocefalia apare în special după rezolvarea chirurgicală a meningomielocelilor lombare, considerîndu-se că punga malformaţiei ar juca un rol compensator în resorbţia LCR în exces. Lorber (1961), Ade-loye şi colab. (1974) au ajuns, prin ventriculografii sistematice, efectuate preoperator la copii cu meningomielocele, la constatarea că hidrocefalia era deja prezentă înainte de tratamentul chirurgical al malformaţiei.

Hidrocefalia nu apare postoperator la copiii la care sistemul ventricular era normal preoperator. Apariţia sa în meningomielocele este explicată în mod diferit. Unii autori sînt de părerea că singura cauză a hidrocefaliei este malformaţia Arnold-Chiari, care duce la blocajul ventriculului IV (Strich, 1966), dar meningomielocelele nu sînt asociate întotdeauna cu această malformaţie, fapt constatat necropsic de Merrill şi colab. (1965) şi de Rougerie şi colab. (1966). Pe de altă parte, MacFarlane şi Maloney (1957) găsesc că 50% din cazurile de hidrocefalie coexistă cu o stenoză de apeduct. Cooper (1963) susţine că importanţa resorbţiei LCR la nivelul lombo-sacrat nu trebuie respinsă total, dar că lipsa suprafeţei de resorbţie reprezintă numai unul dintre factorii tulburării dinamicii LCR. Hidrocefalia se poate dezvolta în unele cazuri după naştere, secundar unei infecţii locale cu meningită consecutivă (Rostotskaya, 1962). O altă cauză a hidrocefaliei poate fi persistenţa patologică a hidrocefaliei fiziologice din timpul perioadei embrionare, cu prezenţa găurii Magendie sau cu absenţa acesteia, ca în sindromul Dandy-Walker (Gardner, 1968). Noi considerăm că hidrocefalia însoţitoare din meningomielocele este deja prezentă la naştere. Formele de



Fig. 10 — Aspecte radiografice ale meningomielocelilor:

a — lărgirea canalului vertebral; b — absența parțială a arcurilor vertebrale.

meningomielocele rapid evolutive, cu acumulare masivă de LCR în punga malformației, cu subțierea marcată și progresivă a tegumentelor, cu tendința la fistulizare sau chiar fistulizate și infectate, prezintă post-operator o evoluție rapidă a hidrocefaliei. Aceasta a făcut ca hidrocefalia, devenită în aceste cazuri foarte evidentă, să fie atribuită de unii efectului curei meningomielocelului. Noi credem că accentuarea post-operatorie a hidrocefaliei este determinată de retenția de lichid, care pînă la intervenție se acumula și marea punga meningomielocelului, pe de o parte, iar pe de altă parte era evacuată prin eventuale fistule. Pînă acum cîțiva ani hidrocefalia însoțitoare din meningomielocele a constituit o contraindicație formală pentru tratamentul chirurgical al acestor malformații; în prezent, datorită drenajelor ventriculo-cardiace sau ventriculo-peritoneale cu valve, atitudinea s-a schimbat radical.

1. Meningomielocelele sînt însoțite uneori și de alte *malformații disrafice*, ca meningoencefalocelul, sinusul dermal etc.

2. De asemenea, meningomielocelele pot fi însoțite și de alte *malformații somatice sau viscerale*, ca piciorul strîmb congenital, luxația coxofemurală congenitală, malformații ale aparatului urinar etc.

Diagnosticul pozitiv este ușor de stabilit încă de la naștere, prin aspectul și poziția malformației, putându-se indica totodată și forma clinică. Diagnosticul este confirmat de radiografia coloanei vertebrale, care pune în evidență absența parțială a arcului posterior, cu lărgirea canalului vertebral pe mai multe segmente (fig. 10, a, b). Transiluminarea poate fi utilă în cazul meningocelilor arătând acumularea de lichid. Printre investigațiile complementare se numără mielografia cu Pantopac, preconizată de Ingraham și Matson (1954), și mielografia cu contrast gazos, introdusă de Herzog (1963) — mijloace de explorare care s-au dovedit însă inutile. Investigația paraclinică cea mai utilizată în prezent este reprezentată de electromiografie, pentru evaluarea funcției motorii și pentru explorarea funcției sfincterelor striate, anal și vezical (Ingberg și Johnson, 1963; Chantraine și colab., 1966).

Repetat la timp, acest examen reprezintă un termen de comparație pentru aprecierea evoluției acestor funcții. Astfel, Bonnal și colab. (1969) au putut demonstra evoluția tulburărilor neurologice după operație prin bilanț EMG pre- și postoperator în meningomielocel. În schimb, forma anatomică a malformației nu poate fi precizată de nici un examen paraclinic; numai intervenția operatorie arată, cu certitudine, care dintre formațiunile anatomice iau parte la malformație.

Diagnostic diferențial. În cazul formelor deschise, nu se pun probleme de diagnostic diferențial. În formele acoperite, se impune diagnosticul diferențial cu tumorile disembrionice de la nivelul liniei mediane sau paramediane posterioare. Astfel sînt *teratoamele* (fig. 11), cu sediul de predilecție în regiunea sacro-coccigiană, și *chisturile dermoide*, ambele afecțiuni necesitînd tratament chirurgical. Regiunea lombo-sacrată este sediul preferențial și al *lipoamelor*, care uneori pot co-exista cu meningomielocelul. Coloana vertebrală este intactă în lipoamele subcutanate pure.

Evoluție. Formele deschise prezintă pericolul de infectare, deși, bine îngrijite, ele manifestă o tendință spre epitelizare în majoritatea cazurilor. Formele deschise pe o întindere foarte mare sînt incompatibile cu viața. Meningomielocelul acoperit, dar cu tegumentele de acoperire subțiate, pot fistuliza la exterior spontan sau traumatic. Formele complicate cu fistulă LCR, în cazul cînd nu se suprimă fistula, se infectează și duc la meningită purulentă. Semnele neurologice au o ten-

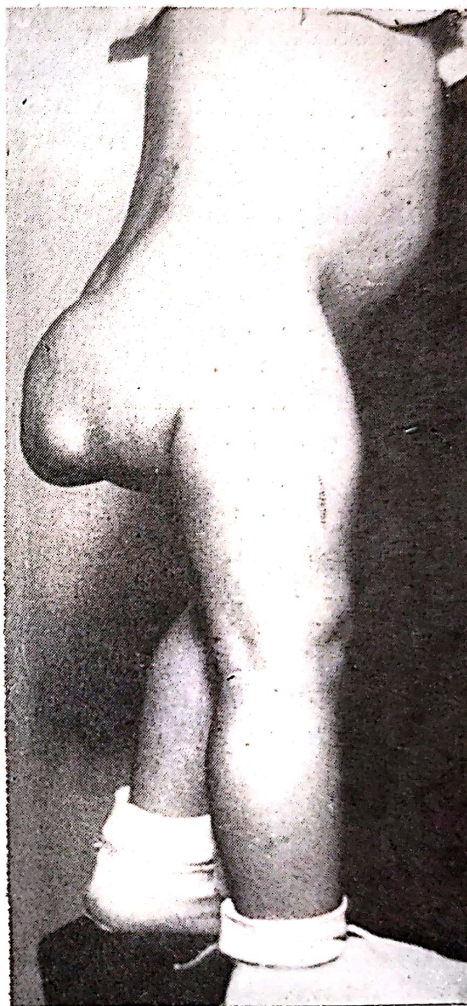


Fig. 11 — Teratom sacro-coccigian.

dință discret evolutivă, în special în ceea ce privește tulburările motorii. Astfel, studiul EMG a permis să se pună în evidență, în cazurile în care nu s-a intervenit chirurgical, o agravare neurologică motorie după mai multe luni (Bonnal și colab., 1969).

Prognostic. Prognosticul depinde de sediul, întinderea leziunii și în special de elementele anatomice interesate în malformație. Trebuie să avem în vedere atât prognosticul vital, cât și cel funcțional. Astfel, rahischizisul total și formele întinse care interesează regiunea lombară și regiunile dorsale deasupra lui D₁₀ sînt incompatibile cu viața. La fel, formele cu leziuni neurologice grave au posibilități de ameliorare minime, datorită leziunilor anatomice existente. Formele acoperite care interesează numai meningele (meningocelule propriu-zise) au un prognostic funcțional bun. Cel mai greu de influențat sînt tulburările sfincteriene, mai ales cele urinare, care predispun la infecții urinare repetate sau cronice, cu răsunset renal, periclitînd viața copilului. Laurence (1964) a constatat că doar aproximativ 30% din copiii netratați depășesc vîrsta de 12 ani, 70% dintre ei prezentînd hidrocefalie, cu întîrziere psihică. Zachary (1968) susține că 70% din copiii tratați supraviețuiesc la vîrsta de 1 an și că, probabil, 50—60% vor fi în viață la 5 ani.

Tratament. Tratamentul meningomielocelului suscită mari controverse, care au făcut să nu se ajungă la un punct de vedere unitar.

În ceea ce privește oportunitatea intervenției chirurgicale, toți autorii sînt de acord că, în cazul meningomielocelului fără semne neurologice, singurul tratament este cel *chirurgical*, care constă în cura radicală a malformației, cu prognostic vital și funcțional favorabil. În schimb, purtătorii meningomielocelului mari, asociate cu paralizii întinse, tulburări trofice și sfincteriene, ridică probleme deosebite. Se pune întrebarea dacă chirurgul își poate asuma responsabilitatea de a repara defectul, știind că după această primă etapă, în pofida diverselor intervenții urologice și ortopedice corectoare, copilul rămîne un mare handicapat fizic și uneori chiar intelectual, fiind continuu amenințat vital prin leziunile renale. Tehnicile moderne aplicate în neurochirurgie, chirurgia plastică și utilizarea antibioticelor fac relativ ușoară corecția operatorie a meningomielocelului și permit salvarea pacienților. Operația nu poate însă suprima sau corija serioasele tulburări funcționale ale măduvei spinării și ale rădăcinilor nervoase, care duc la marcate tulburări neurologice. Unii copii vor rămîne toată viața paraplegici și incontinenți, trebuind să fie protejați în permanență de riscul infecțiilor urinare. Nu putem fi de acord cu Bucy (1962) sau cu Rougerie și colab. (1966), care consideră nejustificat faptul de a salva viața unui copil despre care se știe dinainte că este condamnat să trăiască cu multiple tulburări neurologice grave, însoțite de deficiență mintală. Noi apreciem, în conformitate cu directivele sanitare ale statului nostru, că trebuie să încercăm în primul rînd să salvăm viața pacientului, indiferent de tulburările funcționale restante. Sharrard și colab. (1963) au studiat comparativ două loturi de copii cu meningomielocel lombar — unul tratat și altul netratat chirurgical. Ei au constatat că la grupul celor netratați starea musculară se deteriorează treptat, în timp ce la grupul tratat deficitul motor nu se accentuează, în unele cazuri putîndu-se observa chiar o ameliorare. Noi sîntem pentru un tratament chirurgical al meningo-

mielocelor, ținând bineînțeles seama de contraindicațiile absolute ale intervenției.

În ceea ce privește momentul operator optim, majoritatea autorilor (Leveuf, 1937; Chambers, 1953; Klein și colab., 1960; Klein, 1966; Laurence, 1964; Doran și Guthkelch, 1961, 1963; Guthkelch, 1962, 1965 etc.) sînt adepții intervențiilor precoc, în primele ore ale vieții (maximum în primele 48 de ore după naștere). Această indicație se referă la meningomielocelul deschis, datorită pericolului de infecție. Zachary (1965) arată că, după 48 de ore de la naștere, orice meningomielocel poate fi considerat infectat, nemaipretîndu-se la o închidere primară datorită riscurilor unei meningite. După 48 de ore, închiderea malformației trebuie întîrziată pînă ce se produce epitelializarea naturală. Stoye (1966) apreciază că parezele pot retroceda în cazul intervențiilor precoc, mortalitatea fiind mult mai mică. Din studiile EMG repetate pre- și postoperator, care au permis urmărirea obiectivă a funcției motorii a membrilor inferioare și a funcției sfincterelor, reiese că intervenția trebuie făcută cît mai precoc, cel mai bine în primele 24 de ore (Bonnal și colab., 1969). Rougerie și colab. (1966) pledează, dimpotrivă, pentru temporizarea intervenției. Între aceste două opinii se situează cea a lui Smith (1965), Ingraham și Matson (1954), ca și aceea a lui Meacham (1959). Astfel, Ingraham și Matson (1954) indică intervenția între 3 și 8 săptămîni de viață, iar în caz de suprainfecție recomandă temporizarea spre vîrsta de 3—12 luni. Atitudinea acestor autori pentru un tratament de urgență sau temporizat se bazează pe datele clinice. Trebuie precizat însă că la nou-născut există o serie de dificultăți în ceea ce privește examenul neurologic, pentru aprecierea obiectivă a deficitelor determinate de meningomielocel. Se știe că studiul tonusului și al reflexelor variază în funcție de gradul de maturare a sistemului nervos, de condițiile obstetricale și de precocitatea examenului neurologic. O serie de autori, printre care Hide și colab. (1972), Simpson și Manson (1972), Smith și Smith (1973), Stark și Drumond (1973), Naglo și Hellström (1976), opiniază în ultimii ani pentru selectarea cazurilor în vederea tratamentului chirurgical, pledînd pentru un tratament conservator, mai ales în cazurile de *spina bifida aperta*. Părerea noastră este că, în limitele respectării contraindicațiilor absolute, operația este indicată cît mai repede posibil, adică în primele 48 de ore, asigurîndu-se condiții de izolare perfectă a copiilor într-o secție de nou-născuți. În cazul cînd există contraindicații pentru operația precoc, intervenția va fi efectuată după 3 luni, cînd se poate aprecia eventuala evoluție a hidrocefaliei secundare și starea tulburărilor neurologice (motorii, sfincteriene, trofice). Formele complicate fistulizate, ca urmare a perforării sacului, impun intervenția operatorie de urgență. Rezolvarea chirurgicală a acestor cazuri vizează, în primul rînd, închiderea fistulei, efectuîndu-se și cura radicală a malformației atunci cînd nu s-a instalat încă meningita.

Hidrocefaliile moderate nu constituie o contradicție datorită posibilităților de drenaj ventriculo-cardiac cu valve. Se pune însă problema momentului efectuării acestuia, și anume dacă hidrocefalia trebuie operată în primul timp și meningomielocelul în timpul următor sau invers. În cazul cînd copilul este adus în primele 48 de ore, deci cînd hidroce-

fația însoțitoare este minimă, se va proceda la intervenția primară asupra meningomielocelului. Când copilul este adus mai tardiv și se constată o hidrocefalie evolutivă, se va rezolva în primul rând hidrocefalia și ulterior se va interveni chirurgical asupra meningomielocelului. De aceeași părere sînt și Gordon și colab. (1965). În practică, însă, se procedează invers: o serie de copii cu hidrocefalie evolutivă se internează la neurochirurgie după rezolvarea operatorie a meningomielocelului cu cîteva luni înainte, în diferite secții de chirurgie.

Contraindicațiile operatorii sînt reprezentate de: stările plurimal-formative grave; starea generală alterată, imaturitatea; meningomielocellele cu defecte cutanate mari, care nu pot fi acoperite decît cu lambouri de rotație, intervenție mult prea șocantă pentru nou-născut; meningomielocellele foarte întinse, îndeosebi cele al căror nivel superior trece peste D_{10} , nivel desemnat ca limită a vindecării (Nash, 1956), întrucît sînt incompatibile cu viața; meningomielocelle ulcerate, care trebuie temporizate pînă la epitelizare; meningitele acute, în plină evoluție, care necesită întîi tratament susținut antibiotic și pun indicație operatorie după cel puțin o lună de la vindecare; prezența hidrocefaliei avansate la naștere, țesutul cerebral fiind în aceste cazuri foarte redus. Una din contraindicațiile operatorii susținute de Bucy (1962) a fost aceea că un mare număr de copii cu meningomielocelle prezintă o dezvoltare intelectuală insuficientă. Un studiu făcut de Beks și colab. (1966), pe copii cu *spina bifida* fără hidrocefalie operată, a permis constatarea că aceștia aveau un nivel intelectual normal; chiar copiii cu hidrocefalie au prezentat o dezvoltare intelectuală în limitele normalului, dacă au fost rapid operați. Klein (1966) constată că la 70% din copiii operați și urmăriți intelectul era normal ($QI=100$), că 25% au prezentat un intelect ușor scăzut ($QI=90-50$), numai 5% prezentînd QI sub 50 și fiind neadaptabili și needucabili. În orice caz, viitorul intelectual al copilului nu se poate aprecia la naștere, cu excepția cazurilor de hidrocefalie avansată; din acest motiv perspectivele dezvoltării intelectuale nu pot constitui o contraindicație a intervenției chirurgicale.

Tratamentul, care urmărește atît menținerea în viață a pacienților, cît și ameliorarea stării lor pentru a se putea integra în societate și a-și asigura o existență independentă, este deosebit de complex și îndelungat, constînd în tratament chirurgical, ortopedic, urologic, de reeducare motorie și sfincteriană și local (igienic, antiseptic).

Tratamentul chirurgical are drept scop: ablația malformației exteriorizate (jenante); rezecția țesutului nervos modificat cicatriceal și repunerea măduvei rudimentare izolate și a rădăcinilor nervoase în canalul spinal; refacerea sacului dural și a circuitului lichidian; închiderea plăgii fără tensiune în tegumente normale; prevenirea infecției.

Foarte rar intervenția chirurgicală pune probleme dificile, legate de insuficiența tegumentară. Cura radicală a meningomielocelului se efectuează sub anestezie generală într-un singur timp operator, avînd grijă ca manevrele chirurgicale să fie blînde pentru a nu tracționa elementele nervoase, agravînd astfel fenomenele neurologice. Pentru evitarea pierderii abundente de LCR, deci a hipotensiunii intracraniene, se va menține bolnavul cu capul mai jos. Țesutul nervos modificat cicatriceal (glioză) este rezecat și măduva rudimentară izolată, cu rădăcinile nervoase,

se va repune în canalul spinal în momentul în care este posibil (repunerea țesutului nervos cicatriceal nefuncțional este contraindicată, avînd rol compresiv). Sacul dural se închide etanș. Ligatura sacului herniat neexplorat, deci cu țesut nervos în interior, este total contraindicată. Corectarea defectului osos nu este necesară; închiderea planurilor anatomice asigură reușita intervenției, de aceea defectul osos se va acoperi cu două lambouri din musculatura paravertebrală. Închiderea tegumentelor fără tensiune este adesea dificilă, pielea malformației fiind numai parțial utilizabilă, iar în meningomielocelele cu bază largă defectul cutanat putînd fi foarte important. În asemenea cazuri se pot utiliza decolarea tegumentelor, contraindizii sau chiar lambouri de rotație, cînd breșele cutanate sînt foarte mari. Se va urmări, pe cît este posibil, ca suturile straturilor musculare să nu se suprapună suturilor tegumentare (se recomandă sutura musculară verticală și sutura tegumentară transversală).

Complicațiile postoperatorii sînt reprezentate de hidrocefalia acută, fistula LCR, infectarea plăgii și recidiva malformației.

Hidrocefalia acută constituie complicația principală și se manifestă fie prin apariția primară postoperatorie a unei hidrocefalii grave, fie prin agravarea unei hidrocefalii prezente în momentul intervenției. Hidrocefalia este urmarea unei hipersecreții lichidiene de iritație, datorită prezenței sîngelui în LCR după intervenția chirurgicală. Totodată există și posibilitatea unei resorbții insuficiente a LCR, consecința unei infecții meningiene. Ideea lui Dandy și Blackfan (1913) potrivit căreia sacul herniar acționează ca o suprafață absorbantă și îndepărtarea sa duce la diminuarea absorbției LCR, cu dezvoltarea hidrocefaliei, nu a fost dovedită (Gerlach și colab. 1967).

Clinic, hidrocefalia se manifestă prin bombarea accentuată a fontanellei anterioare, vărsături, agitație. Hidrocefalia acută primară, postoperatorie, se rezolvă de obicei spontan, la scurt timp după operație. Posibilitățile de distensie a craniului sugarului la excesul de LCR, ca și efectuarea a 2—3 puncții ventriculare evacuatoare rezolvă de obicei hidrocefalia.

Semnificativ în acest sens este cazul unui sugar cu meningomielocel și craniostenoză care a prezentat postoperator o hidrocefalie acută, cu fenomene de suferință a trunchiului cerebral, care se remiteau după fiecare puncție ventriculară evacuatoare. Distensia craniului nefiind posibilă, copilul a decedat după o săptămînă, datorită fenomenelor de HIC, determinate de hidrocefalia acută.

Fistula postoperatorie LCR este o complicație gravă, care poate fi preîntîmpinată prin abordarea adecvată a malformației și rezolvarea operatorie corectă, acordîndu-se o atenție deosebită închiderii planurilor și prevenirii infecției intra- și postoperatorii.

Infectarea plăgii este favorizată de vecinătatea sa cu orificiul anal și îmbibarea pansamentelor cu urină. Pentru prevenirea infecției se recomandă menținerea copilului în decubit ventral, cu capul mai jos față de corp. Infectarea plăgii poate duce la meningită spinală, cu evoluție ascendentă intracraniană și ventriculară, cel mai adesea fatală.

Recidiva meningomielocelului se datorește de obicei rezolvării incorecte a malformației și necesită reintervenția.

Rezultate operatorii. Respectarea indicațiilor și a contraindicațiilor operatorii, metodele de anestezie și de reanimare modernă, tehnicile neurochirurgicale actuale, ca și tratamentul postoperator corect au dus în ultimii ani la dispariția mortalității postoperatorii imediate (fig. 12, a, b).

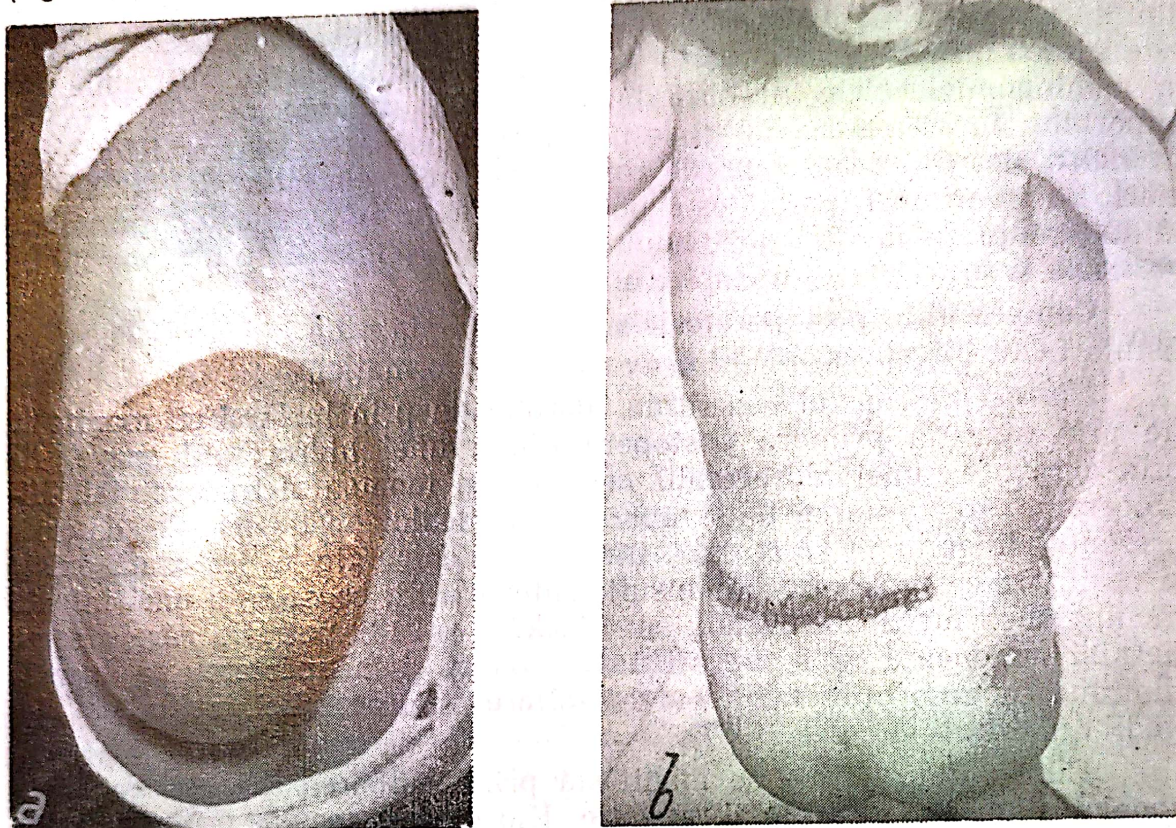


Fig. 12 — Meningomiolocel:
a — preoperator; b — postoperator, la 6 zile.

Tratamentul meningomielocelelor nu se termină odată cu efectuarea intervenției reparatorii; în continuare, este necesară urmărirea postoperatorie a circumferinței craniene timp de câteva luni, pentru eventualitatea dezvoltării unei hidrocefalii evolutive.

Tratamentul ortopedic este indicat atât în cazul deformării extremităților, cât și în cel al malformațiilor congenitale osoase coexistente (luxația congenitală coxo-femurală, piciorul strâmb congenital etc.). Tratamentul ortopedic, conservator sau chirurgical, se completează cu măsuri privind reeducarea motorie. Aceste tratamente încep încă din perioada neonatală și sînt continuate, cu pauze, toată viața. Klein (1966) constată că, cu toate aceste tratamente, 22% dintre copiii operați și tratați nu puteau merge și nici nu se puteau menține în ortostatism, 26% stăteau în picioare, dar mergeau dificil sau cu ajutorul aparatelor și doar 52% mergeau fără aparate.

Tratamentul urologic. Tulburările urinare constituie handicapul fizic și psihic principal al acestor pacienți. Funcția sfincteriană anală are un prognostic mult mai bun decît cea vezicală, deoarece cu timpul, prin măsurile de educație, 80% dintre copii ajung să aibă continență anală. În schimb, perspectivele nu sînt tot atît de favorabile pentru

funcția urinară, datorită incontinenței persistente și posibilităților de infecție ascendentă (pielonefrită cronică), cu afectarea secundară a parenchimului renal și instalarea, în timp, a unei insuficiențe renale ireversibile. Tulburările sfinc teriene nu pot fi apreciate cu exactitate decât după al doilea an de viață. Explorarea va fi întotdeauna completată cu un bilanț amănunțit al funcției renale, constând în: examen de urină, urocultură cu antibiogramă, urografie cu substanțe de contrast, explorarea retenției azotate. De asemenea, este necesar un examen urologic complet, alcătuit din: calculul reziduului vezical, cistomanometrie sub control radiologic, care determină presiunea intravezicală, sensibilitatea vezicală la distensie și capacitatea vezicală, existența contracțiilor vezicale normale, electromiografia sfinc terului extern al uretrei (Timmermans și colab., 1964), radiocinematografia vezico-sfinc teriană (Klein, 1966).

Tratamentul urologic va urmări, pe de o parte, protejarea parenchimului renal, iar pe de altă parte, asigurarea unui control sfinc terian. Pentru protejarea parenchimului renal vor fi supravegheate infecția ascendentă (cură de antibiotice până la dispariția piuriei), reziduul vezical și posibilitatea refluxului uretero-bazinetal. Pentru dezvoltarea (formarea) unui control sfinc terian este necesară o muncă susținută de reeducare prin apăsarea abdomenului copilului (ziua la fiecare 2 ore și noaptea o dată), asociată cu metode variate de fizioterapie, kineziterapie și gimnastică medicală. Pe baza datelor examenelor urologice se deosebesc: a) vezica atonă ce se golește prin contracție brutală la 20 cm³ urină; poate beneficia de rezecția rădăcinilor sacrate; b) vezica hipertonică, a cărei presiune atinge cifre ridicate la volum mic; recuperarea este posibilă prin administrarea de probantin și prin reeducare; c) vezica neinhibată, cu contracții anarhice, dar suficiente pentru a asigura o evacuare; prin tratamentul cu probantin și prin reeducare, este posibilă recuperarea; d) vezica autonomă, ale cărei contracții musculare se fac la o presiune prea scăzută pentru a goli vezica. Reeducarea bine condusă poate obține o continență suficientă în repaus. La pacienții cu absența tonusului sfinc terian se indică, pentru băieți, un aparat ajutător, iar pentru fete ureterostomia ileo-cutanată.

Tratament local. Ținând seama de insuficiența sfinc teriană anală și vezicală și de vecinătatea acestor regiuni cu zonele de intervenție chirurgicală, este necesară menținerea permanentă a unei igiene deosebite a regiunii perineale și a plăgii postoperatorii, pentru prevenirea atât a eventualelor ulcerări sau macerații ale tegumentelor perineale, cât și a tulburărilor neurologice trofice.

În contextul terapeutic, tratamentele ortopedic, urologic, local, de recuperare motorie și sfinc teriană sînt tot atât de importante, ca și cel chirurgical — toate aceste măsuri concurînd pentru un prognostic vital și funcțional cît mai bun.

1.2.1.2.2. SPINA BIFIDA OCULTA

Spina bifida occulta reprezintă o tulburare de închidere a arcului vertebral, fără hernierea conținutului intraspinal la suprafață, cu părți moi de acoperire de obicei normale. De la început trebuie deosebită

funcția urinară, datorită incontinenței persistente și posibilităților de infecție ascendentă (pielonefrită cronică), cu afectarea secundară a parenchimului renal și instalarea, în timp, a unei insuficiențe renale ireversibile. Tulburările sfincteriene nu pot fi apreciate cu exactitate decât după al doilea an de viață. Explorarea va fi întotdeauna completată cu un bilanț amănunțit al funcției renale, constând în: examen de urină, urocultură cu antibiogramă, urografie cu substanțe de contrast, explorarea retenției azotate. De asemenea, este necesar un examen urologic complet, alcătuit din: calculul reziduului vezical, cistomanometrie sub control radiologic, care determină presiunea intravezicală, sensibilitatea vezicală la distensie și capacitatea vezicală, existența contracțiilor vezicale normale, electromiografia sfincterului extern al uretrei (Timmermans și colab., 1964), radiocinematografia vezico-sfincteriană (Klein, 1966).

Tratamentul urologic va urmări, pe de o parte, protejarea parenchimului renal, iar pe de altă parte, asigurarea unui control sfincterian. Pentru protejarea parenchimului renal vor fi supravegheate infecția ascendentă (cură de antibiotice până la dispariția piuriei), reziduul vezical și posibilitatea refluxului uretero-bazinetal. Pentru dezvoltarea (formarea) unui control sfincterian este necesară o muncă susținută de reeducare prin apăsarea abdomenului copilului (ziua la fiecare 2 ore și noaptea o dată), asociată cu metode variate de fizioterapie, kineziterapie și gimnastică medicală. Pe baza datelor examenelor urologice se deosebesc: a) vezica atonă ce se golește prin contracție brutală la 20 cm³ urină; poate beneficia de rezecția rădăcinilor sacrate; b) vezica hipertonă, a cărei presiune atinge cifre ridicate la volum mic; recuperarea este posibilă prin administrarea de probantîn și prin reeducare; c) vezica neinhibată, cu contracții anarhice, dar suficiente pentru a asigura o evacuare; prin tratamentul cu probantîn și prin reeducare, este posibilă recuperarea; d) vezica autonomă, ale cărei contracții musculare se fac la o presiune prea scăzută pentru a goli vezica. Reeducarea bine condusă poate obține o continență suficientă în repaus. La pacienții cu absența tonusului sfincterian se indică, pentru băieți, un aparatăj adecvat, iar pentru fete ureterostomia ileo-cutanată.

Tratament local. Ținând seama de insuficiența sfincteriană anală și vezicală și de vecinătatea acestor regiuni cu zonele de intervenție chirurgicală, este necesară menținerea permanentă a unei igiene deosebite a regiunii perineale și a plăgii postoperatorii, pentru prevenirea atât a eventualelor ulcerări sau macerații ale tegumentelor perineale, cât și a tulburărilor neurologice trofice.

În contextul terapeutic, tratamentele ortopedic, urologic, local, de recuperare motorie și sfincteriană sînt tot atât de importante, ca și cel chirurgical — toate aceste măsuri concurînd pentru un prognostic vital și funcțional cît mai bun.

1.2.1.2.2. SPINA BIFIDA OCULTA

Spina bifida occulta reprezintă o tulburare de închidere a arcului vertebral, fără hernierea conținutului intraspinal la suprafață, cu părți moi de acoperire de obicei normale. De la început trebuie deosebită

anatomic și clinic malformația disrafică, în care este încadrată *spina bifida occulta*, de tulburările de osificare a arcului vertebral și de dezvoltare a apofizelor spinoase, care se efectuează tardiv sau deloc. Aceste ultime forme, denumite despicături vertebrale simple, nu au nici o valoare patologică înainte de vârsta de 14—16 ani, fiind greu de diferențiat de *spina bifida occulta*. De aceea, incidența reală a malformației *spina bifida occulta* este greu de apreciat.

În statisticile mari, *spina bifida occulta* apare în proporție de 1% (Gerlach și colab., 1967), în timp ce despicăturile vertebrale la copil au o incidență de 25% (Ingraham și Matson, 1954). Arseni și colab. (1972), pe radiografii de coloană lombo-sacrată efectuate fără selecție la copii cu diferite afecțiuni neurochirurgicale cranio-cerebrale, au constatat prezența despicăturilor de arc vertebral la 72% din cazuri.

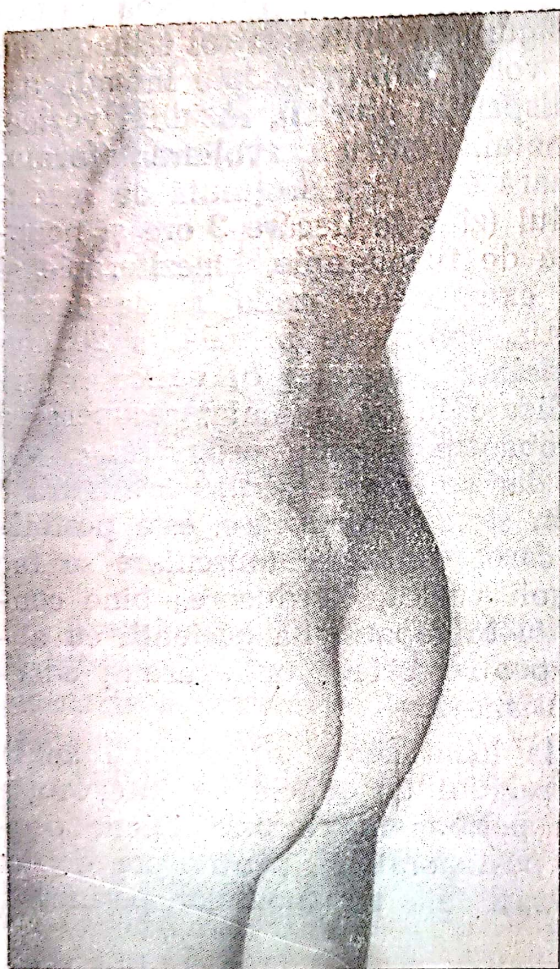


Fig. 13 — *Spina bifida occulta* cu lipom sacrat.

Sediul de predilecție al *spinei bifida occulta* este coloana lombo-sacrată, mult mai rar regiunea cervicală și excepțional regiunea toracală.

Anatomie patologică. Alături de despicătura arcului vertebral, semnul principal — malformația — se însoțește și de alte semne, și anume:

- anomalii ale tegumentelor supraiacente despicăturii vertebrale: pilozitate anormală (hipertricoză), angioame cutanate, tulburări de pigmentare, orificii punctiforme (sinus dermal);

- anomalii subcutanate: lipome, situate pe linia mediană sau paramediană, de diferite dimensiuni, asupra cărora Lassman și James (1967), precum și Iizuka (1971) au insistat în mod special (fig. 13);

- modificări ale învelișurilor medulare: aderențe extradurale și subdurale. *Dura mater* poate fi aderentă de ligamentul longitudinal posterior la nivelul defectului osos, unde se mai pot găsi și țesuturi heterotopice. Aceste aderențe pot provoca lezarea secundară a măduvei și a rădăcinilor sale nervoase. Uneori

pot coexista tumori malformative și chistice cu acțiune compresivă asupra măduvei (lipome sau chisturi dermoide în spațiul intradural). Astfel, se poate deosebi *spina bifida occulta* mieloadezivă de cea mielocompresivă. Aceste aderențe împiedică ascensiunea măduvei spinării, care apare uneori prelungită pînă la nivelul L₅—S₁, extremitatea măduvei sau *filum terminale* aderînd astfel la malformație. Concomitent pot apărea modificări

primare ale măduvei spinării și ale rădăcinilor, sub forma cavităților siringomielice, gliozelor periependimare sau anomaliilor de formă, mărime și poziție ale rădăcinilor nervoase și ale *filum*-ului terminal.

Tabloul clinic este caracterizat prin semne locale patognomonice și, uneori, prin semne neurologice. Semnele locale constau în anomaliile cutanate și subcutanate descrise anterior și în eventuala palpăre a despăturii arcului posterior. Semnele neurologice, variate, sînt reprezentate de tulburări sfincteriene, tulburări trofice, motorii și senzitive ale membrilor inferioare.

Cele mai importante și mai frecvente sînt tulburările sfincteriene, care fie că iau aspectul unui fals enurezis nocturn, mai rar encoprezis, fie că se prezintă sub forma incontinenței. Aceste tulburări sînt ignorate de obicei la copilul mic.

Tulburările trofice se manifestă în principal prin deformări ale membrilor: picior scobit, degete „în gheară“, modificări în *varus* sau *valgus* etc., însoțite de atrofii musculare și scurtarea reală sau doar aparentă a unui membru. De asemenea, se constată modificări ale coloanei (scolioză, cifoză), cu tulburări secundare de mers și de statică (fig. 14).

Tulburările motorii și de sensibilitate, determinate de leziuni la nivelul conului medular și al cozii de cal, constau în pareze distale și tulburări de sensibilitate „în șă“. Acest tablou clinic corespunde formelor de *spina bifida occulta*, cu localizare lombosacrată, care sînt cele mai frecvente. *Spina bifida occulta* cu localizare cervicală sau dorsală prezintă semne neurologice minime sub formă de dureri, tulburări de sensibilitate cu caracter segmentar și deficite motorii discrete. Aceste forme însoțesc de obicei alte maladii disrafice (siringomielia) sau disembrioplazice (tumori epidermoide, dermoide).

Se pot deosebi următoarele forme clinice:

— latente, la care se constată *spina bifida* radiologic, cu semne locale de disrafie;

— fruste, care prezintă în plus tulburări sfincteriene pseudo-enuretice;

— neurologice, cu simptomatologia complexă (motorie, senzitivă, sfincteriană, trofică) de diferite grade.



Fig. 14 — *Spina bifida occulta*, cu atrofii musculare predominant la membrul inferior drept și scurtarea aceluiași membru, cu ulcer trofic fesișier și picior scobit.

Spina bifida occulta poate rămâne uneori latentă toată viața; alteori, acuzele apar tardiv în copilărie, la adolescență sau chiar la vîrsta adultă. Apariția tardivă sau evoluția progresivă, cu accentuarea simptomelor, se pot datora tracțiunii exercitate asupra măduvei — care crește mai încet decît vertebrele —, gliozei medulare evolutive sau dezvoltării lent-progresive a unor tumori disembrioplazice care comprimă măduva.



Fig. 15 — Aspect radiografic de *spina bifida occulta*: sacroschizis pe toată lungimea sacrului.

Examene paraclinice. Examenul radiografic al coloanei pune în evidență despicătura vertebrală. La sugar și la copilul mic examenul radiografic este mult mai dificil de interpretat, datorită lamelor vertebrale foarte subțiri și absenței osificării. Radiografia coloanei poate evidenția, în afara defectului vertebral, și alte modificări, ca lărgirea anormală a canalului spinal, anomalii ale corpurilor vertebrale, spiculi osoși, scolioză (fig. 15). În unele cazuri, mielografia cu substanță de contrast iodată (lipiodol) poate vizualiza aspecte de compresiune medulară sau blocaj lichidian parțial sau total.

Diagnostic. Prezența tulburărilor neurologice (motorii și senzitive, sfincteriene, trofice) conduce de obicei la examenul atent al coloanei și deci la evidențierea semnelor locale. Examenul radiografic va arăta despicătura arcului vertebral. Dar diagnosticul de *spina bifida occulta* nu poate fi susținut numai pe baza examenului radiografic al coloanei, în acest scop fiind necesare și alte semne de disrafie.

Diagnosticul diferențial se efectuează, în primul rînd, cu despicăturile vertebrale simple, care nu aparțin mal-

formațiilor disrafice și nu se însoțesc deci de semne locale cutanate, subcutanate și neurologice. De asemenea, mai trebuie luate în considerare și afecțiunile neurologice de altă natură, ca cele compresive (tumoraie, parazitare, traumatice, vasculare) sau nechirurgicale (heredoataxia cerebeloasă etc.). Examenul radiologic simplu sau cu substanță de contrast al coloanei poate elucida diagnosticul. Există însă și tumori medulare de tipul celor disembrioplazice (epidermoide, dermoide), care pot prezenta rahischizis cu semne neurologice asemănătoare celor din *spina bifida*. Aceste cazuri sînt însoțite deseori de o rigiditate a coloanei vertebrale, iar semnele neurologice progresează lent. Examenul radiologic cu substanță de contrast stabilește de obicei diagnosticul. Tulburările vezicale pot fi secundare unei afecțiuni urologice. Întrucît forma cea mai frecvent întâlnită în practică este tulburarea sfincteriană vezicală asociată cu despi-

cătura vertebrală, diagnosticul diferențial include toate sindroamele enuretice.

Prognostic. Prognosticul depinde de vârsta bolnavilor, de intensitatea tulburărilor neurologice, de precocitatea diagnosticului și de tratamentul corect conservator și chirurgical aplicat.

Spina bifida occulta este o afecțiune cu complicații grave neurologice, urologice și ortopedice. Astfel, datorită tulburărilor senzitive și trofice pot apărea ulcere trofice ale plantelor (*mal perforant plantar*) sau ulcere de decubit. Complicațiile infecțioase ale vezicii și ale ureterelor sînt deosebit de severe și constau în cistite, pielocistite, pielonefrite, cu prognostic în general nefavorabil. De asemenea, se pot constata deformări ale coloanei vertebrale, modificări și redori articulare și ale membrilor inferioare. Tulburările sfincteiene, predominant nocturne, conferă acestor copii o infirmitate care generează la rîndul ei tulburări psihofective și nevrotice.

De remarcat că toate tulburările determinate de *spina bifida occulta* au un caracter evolutiv, cu accentuarea lor progresivă spre pubertate.

Tratament. Acesta va fi ales cu mult discernămint, în funcție de vârsta și de tulburările neurologice asociate. *Spina bifida occulta* cu enurezis nocturn beneficiază în primul rînd de tratament conservator, care constă în regim igienico-dietetic, administrarea medicației adecvate (Anti-deprin), fizioterapie, kineziterapie (gimnastică medicală), eventual corecții ortopedice (tenotomii, tenoplastii, ghetete ortopedice etc.), și de tratamentul local al tulburărilor trofice.

Tratamentul chirurgical este indicat doar în cazurile cu deficite neurologice grave, prezente de la naștere, și în cele care prezintă local lipoame sau aderențe (banda fibrocartilaginoasă Léry).

Mielografia cu substanță iodată de contrast poate furniza date asupra stării locale, deci asupra indicațiilor operatorii.

Intervenția are drept scop să prevină lezarea măduvei și a rădăcinilor nervoase, prin desfacerea acestora din malformație, prin îndepărtarea aderențelor, a malformațiilor asociate și prin refacerea structurilor normale. În acest fel se preîntîmpină și accentuarea deficitelor neurologice prin creșterea ulterioară inegală a coloanei față de măduva spinării. Tehnica operatorie constă în laminectomie întinsă, cu desfacerea atentă a aderențelor de țesuturile nervoase și cu realizarea unei circulații lichidiene libere.

Semnificația spinei bifide oculte. Despicătura de arc vertebral la un copil poate fi o stare fiziologică pînă la vârsta de 14—16 ani; de aceea, copiii cu enurezis la care radiografia coloanei lombare evidențiază o despicătură minoră a arcului vertebral, limitată la una-două vertebre, nu pot fi diagnosticați ca purtători ai unei *spina bifida occulta*. Pentru acest diagnostic este necesară existența și a altor semne de disrafie sau prezenta unui rahischizis larg, pe mai multe vertebre. În majoritatea cazurilor enurezisul nocturn are o altă cauză, iar prezenta spinei bifide radiologice este doar o coincidență. Este adevărat că *spina bifida occulta* este foarte des însoțită de „enurezis“, dar acesta este cu mult mai frecvent la copil decît *spina bifida occulta*. În orice caz este necesară o lezare a măduvei sacrate și a rădăcinii S₃ care să conducă la tulburarea funcției detrusorului vezical. Existența unui picior

scobit, cu sau fără degete „în gheară“, la copil trebuie să atragă atenția medicului, aceasta fiind totdeauna o manifestare neurogenă. Coexistența „enurezisului“ cu un picior scobit elimină posibilitatea unei afecțiuni psihogene și indică o leziune organică în măduva sacrată superioară. În baza acestor date se recomandă ca termenul de *spina bifida* radiologică, care este de fapt o despicătură de arc vertebral, să nu fie confundat cu *spina bifida ocula* — afecțiune cu semnificație bine definită clinic și radiologic în cadrul malformațiilor disrafice.

Spina bifida ocula și enurezisul. Ideea virchowiană de relație între enurezis și *spina bifida ocula* este susținută și astăzi de majoritatea practicienilor, deși teoretic s-a recunoscut că este eronată (Arseni și colab., 1976).

Enurezisul este însoțit de o hipertonie vezicală și este uneori asociat cu encoprezis. În *spina bifida ocula* pot exista tulburări sfincteriene, sub formă de incontinență de diferite grade, manifestare total deosebită de enurezis. În *enurezis*, micțiunea este activă și completă, involuntară, cu jet puternic din cauza hipertoniiei vezicale, cu nevoia de micțiune atât de brutală, încât are loc fără intervenție voluntară, deși este percepută. O dată începută, micțiunea nu mai poate fi oprită voluntar, vezica urinară golindu-se complet. Ea survine de cele mai multe ori în timpul somnului (Duché, 1968).

În *incontinența urinară*, copilul nu poate reține urina, care se scurge cvasicontinuu, fără ca el să perceapă nevoia de micțiune. Când este mai puțin accentuată, incontinența urinară se poate manifesta ca o micțiune imperioasă sau ca un început de micțiune care nu se efectuează în totalitate. În unele cazuri, numai o anamneză amănunțită și bine condusă face deosebirea dintre enurezis și incontinență.

Enurezisul dispare de cele mai multe ori la pubertate, în timp ce tulburările urinare care însoțesc *spina bifida* se accentuează spre pubertate, odată cu celelalte semne neurologice. Totuși, unele cazuri de *spina bifida ocula*, prezintă tulburări urinare asemănătoare cu enurezisul, deoarece, dacă aceste tulburări sînt minime, pacientul mai poate fi suficient de atent pentru a-și evacua vezica foarte des în timpul zilei, prevenind astfel incontinența, măsură ce nu poate fi asigurată în timpul nopții. Studii efectuate pe statistici mari au arătat că între radiografiile de coloană lombo-sacrată ale copiilor cu sau fără enurezis, nu există deosebiri esențiale. Pentru stabilirea diagnosticului de enurezis, sînt necesare:

1. Anamneza și eventual ancheta socială privind circumstanțele de apariție a tulburărilor sfincteriene, din care să reiasă cauzele determinante sau declanșatoare ale enurezisului, ca traume psihice etc.; de asemenea, informații privind calitatea somnului (profund, superficial, agitat etc.).

2. Examenul local pentru decelarea unei cauze de iritare a reflexului micțional: *vulvovaginite*, *calculi vezicali*, *maladia colului*, *oxiuroza* etc.

3. Examenul citobacteriologic al urinei, pentru a elimina, de exemplu o afecțiune *bacilară renală* la care primul simptom poate fi un „enurezis“.

4. Examenul chimic și fizic (compoziție, culoare, densitate) al urinei, pentru a exclude un *diabet zaharat* sau *insipid*, care poate determina un fals „enurezis nocturn“ prin poliurie.

5. Examenul clinic și neurologic complet, urmărindu-se asocierea eventualelor semne de *disrafie cutanată*.

6. Examenele paraclinice, mai ales *urologice* (cistometria etc.) și radiografia coloanei vertebrale dorsolombare pentru a descoperi un *rahischizis* mai important, care să intereseze câteva vertebre.

7. Studiul EEG, pentru a elimina micțiunile survenite în cursul unei *crize comițiale*. În cazul unui traseu de tip comițial, fără altă manifestare clinică, micțiunea spontană poate reprezenta un *echivalent epileptic*. Tulburările de electrogeneză în cadrul unui defect de maturare neurologică pot fi invocate ca factor determinant al enurezisului.

Deci, enurezisul trebuie privit ca un simptom în cadrul unor multiple afecțiuni psiho-organice, cu inversarea ritmului urinar (poliurie nocturnă), cu carențe educative, tulburări de somn (profundizarea somnului), cu factori afectivi foarte numeroși care stau la originea sa, uneori avînd la bază o întârziere neurologică de maturare. Gatismul marilor arierări nu este nici enurezis, nici encoprezis. Atunci cînd factorii organici sînt în imposibilitate de a explica măcar în parte geneza enurezisului, este necesar să căutăm o origine afectivă. În acest caz, enurezisul ar fi expresia unei tulburări psihice. Tratamentul enurezisului este diversificat în funcție de contextul etiopatogenic.

1.2.1.3. SINUSURILE DERMALE

Sinusul dermal este o malformație disrafică de origine ectodermală, situată pe linia mediană sau paramediană posterioară a axului cranio-spinal, avînd ca semn caracteristic prezența unui mic orificiu la tegumente, de la care pleacă un traiect fistulos cu o profunzime variabilă, ajungînd uneori pînă la sistemul nervos central. Deși malformația poate fi situată la orice nivel al axului cerebrospinal, sediul său de predilecție, în 90% din cazuri, este regiunea lombo-sacrată (Joppich și Schulte, 1968). După aspectul tractului, sinusul dermal — depresiune limitată la piele — se deosebește de fistula dermică — canal lung îngustat, care comunică în profunzime cu cavitatea craniană sau rahidiană (Gerlach și colab., 1967). Din fistulele dermice deschise se poate scurge, printr-un mic orificiu, fie la tegumente de aspect normal, fie în mijlocul unei plăgi angiomatoase, o cantitate mică de materie sebacee sau puroi. Moise (1926) descrie primul caz de sinus sacrat infectat, cu meningită consecutivă. Walker și Bucy (1934) au subliniat rolul acestor formațiuni congenitale în producerea meningitelor și le-au denumit sinusuri dermale congenitale. Noi folosim termenul simplu de sinus dermal, întrucît aceste malformații sînt întotdeauna congenitale. Aceste anomalii apar în stadiile precoce de dezvoltare a embrionului, între a 3-a și a 5-a săptămîină de viață intrauterină (Ingraham și Matson, 1954), ca urmare a diferențierii incomplete a neuroectodermului din ectodermul cutanat, cu persistența unor defecte de închidere a tubului neural sub forma unui traiect epitelial îngust, oblic în sus, care pătrunde în canalul rahidian printr-o *spina bifida occulta*; excepțional, traiectul poate traversa o lamă osoasă sau ligamentul dintre două lame. Acest traiect se termină la suprafață printr-un orificiu cutanat sau un chist dermoid superficial, iar în profun-

zime se deschide în meninge sau într-un chist dermoid rahidian. Sinusurile dermale prezintă un interes deosebit pentru practica neurochirurgicală deoarece, pe de o parte, reprezintă o sursă de infecție pentru sistemul nervos central, iar pe de altă parte un număr important dintre ele sînt însoțite de alte malformații congenitale ale canalului rahidian sau ale măduvei.

Frecvența reală a sinusului sau fistulei dermale este greu de apreciat, majoritatea trecînd neobservate la început. Observațiile publicate sînt de fapt cazuri descoperite prin complicații septice (meningite, epidurite, abcese) sau însoțite de alte malformații disrafice sau tumori dis-embrioplazice evidente clinic. Literatura medicală menționează aproximativ 100 de observații (Wright, 1971). Arseni și colab. (1972) au comunicat 2 cazuri de sinusuri dermale congenitale — unul occipital și altul spinal —, care au fost rezolvate chirurgical.

Cele mai frecvente sinusuri dermale apar în regiunea sacro-coccigiană și sînt denumite *sinusuri pilonidale*. Acestea au un traiect scurt intradermic și o terminație oarbă. Lumenul lor este ocupat de material keratinic și păr și nu comunică cu canalul rahidian, spre deosebire de sinusurile dermale localizate la niveluri înalte, care se extind de obicei pînă la meninge și sînt de interes neurochirurgical (dar mult mai rare).

Clasificare. După sediul anatomic, se disting sinusuri dermale craniene și sinusuri dermale spinale.

1.2.1.3.1. SINUSURILE DERMALE CRANIENE

Ogle (1865) (cit. de Wright, 1971) a fost primul care a descris sinusul dermal al scalpului cu extindere intracraniană la un băiat în vîrstă de 2 ani și jumătate, decedat prin meningită. Autopsia a arătat un sinus dermal occipital, care comunica cu un chist dermoid mare din fosa craniană posterioară. De atunci au fost raportate pînă în prezent circa 30 de observații, fără a se remarca o predominanță de sex (Wright, 1971). Regiunea occipitală este, după regiunea lombo-sacrată, sediul de predilecție al sinusurilor dermale congenitale, dar ele pot fi întîlnite în orice punct al cutiei craniene situat pe linia mediană (fig. 16, a—d). Sinusul dermal poate să se termine la nivelul scalpului, al tăbliei osoase craniene sau intracraniene. Fistula completă prezintă un traiect transosos tapetat cu epiteliu pavimentos, care, în profunzime, se deschide în meninge sau într-un chist dermoid al fosei posterioare, situat de obicei pe linia mediană, între emisferele cerebeloase sau în ventriculul IV. Deschiderea cutanată este punctiformă, trecînd de obicei neobservată. Alteori, orificiul cutanat este mai mare și poate fi asociat cu infecție cutanată, chisturi dermoide subcutanate sau hemangioame ale tegumentelor periorificiale. Piloizitatea normală lipsește la nivelul deschiderii sinusului dermal, semn evident mai ales la copilul mare. Pentru precizarea diagnosticului, examenul clinic atent al extremității cefalice este completat cu o radiografie craniană simplă, care poate evidenția un mic defect osos occipital, median sau paramedian, în poziție semiaxială.

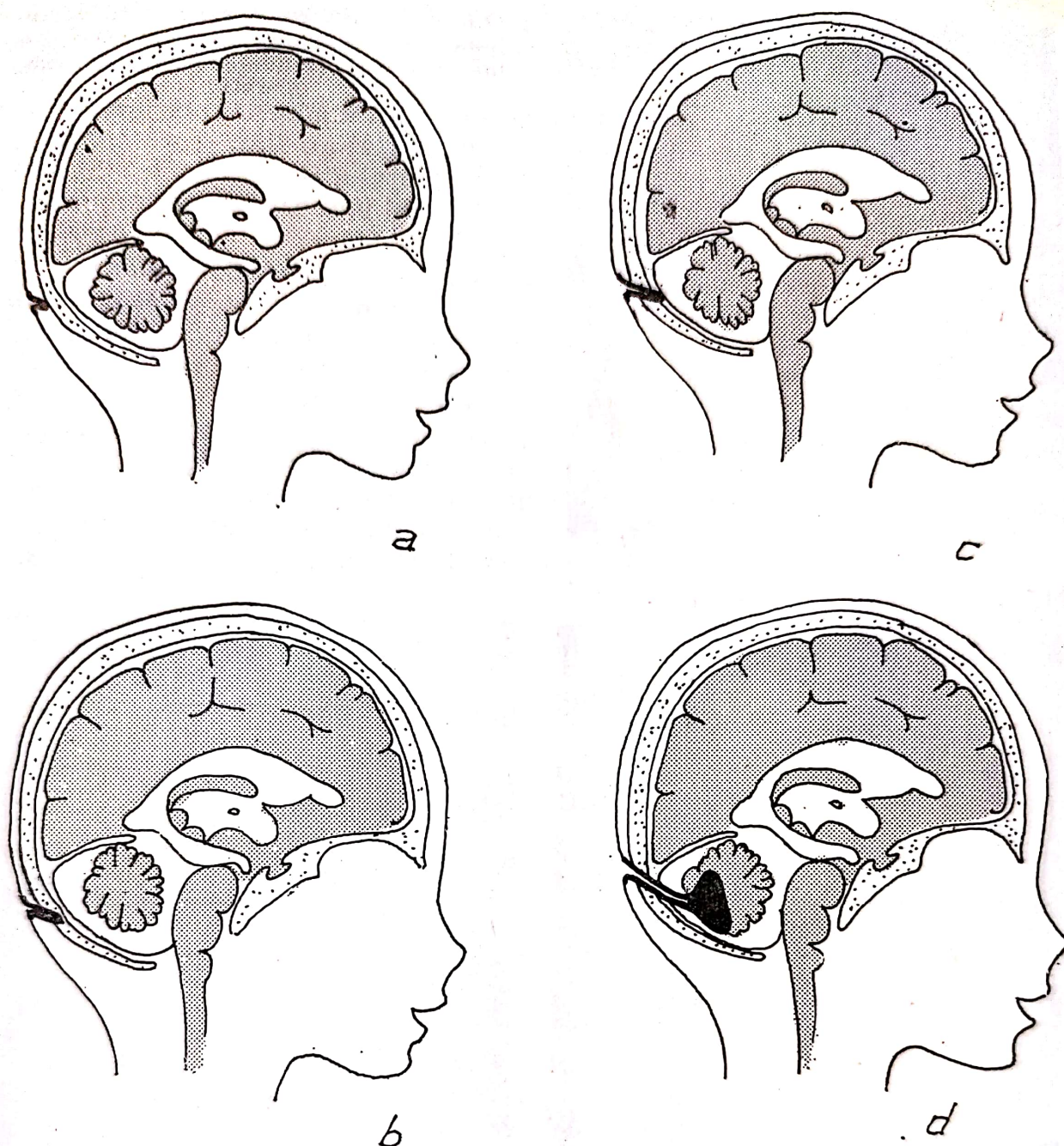


Fig. 16 — Sinusuri dermale craniene. Reprezentare schematică a traiectului în funcție de profunzime (a—d).

1.2.1.3.2. SINUSURILE DERMAL SPINALE

Verebely (1913) (cit. de Rand și Rand, 1960), care a studiat un sinus dermal spinal în legătură cu două tumori dermoide — una subcutanată și alta intradurală —, a făcut probabil prima descriere. Cea mai frecventă localizare a sinusurilor dermale spinale este regiunea sacro-coccigiană; în ordinea descrescândă a frecvenței, sinusurile dermale spinale mai pot fi întâlnite în regiunile lombo-sacrată, toracală și, excepțional, în regiunea cervicală. Cele mai frecvente complicații inflamatorii se întâlnesc la cele cu localizare lombo-sacrată, sub formă de meningite (List, 1941; Meacham, 1959; Rand și Rand, 1960) sau abcese intramedu-



Fig. 17 — Sinus dermal: orificiu cutanat pe tegumente nemodificate (la un copil cu meningomiелocel lombar operat).

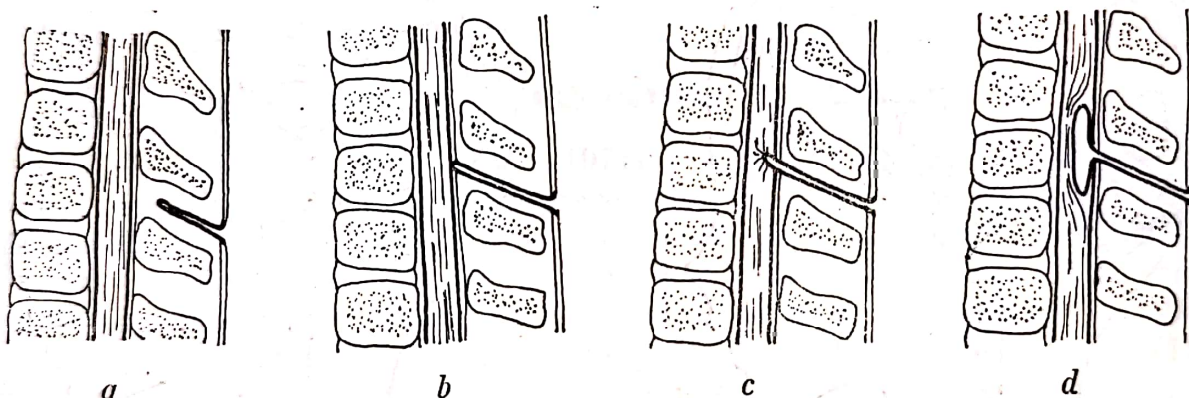


Fig. 18 — Sinusuri dermale spinale. Reprezentare schematică prin secțiune longitudinală (a—d).

lare, subdurale sau epidurale. Astfel, 56 din cele 72 de sinusuri dermale lombo-sacrate publicate în literatură au devenit evidente clinic fie printr-o meningită septică sau aseptică, fie printr-un abces intrarahidian (Wright, 1971).

Anatomic, orificiul cutanat se află pe tegument sănătos sau este înconjurat deseori de o zonă de hiperpigmentare, hemangiom (fig. 17) sau hipertricoză. Profunzimea traiectului fistulos este variabilă, de la straturile dermice pînă la măduva spinării (fig. 18, a—d). Aproape jumătate din totalul sinusurilor dermale lombo-sacrate se termină într-o tumoare disemбриoplazică. În aceste cazuri, radiografia simplă a coloanei vertebrale poate evidenția defecte de închidere osoasă (rahischizis), cu lărgirea canalului spinal în regiunea respectivă. În literatura medicală se folosește termenul de sinus pilonidal atît pentru sinusurile dermale lombare,

cît și pentru cele sacrate (Wright, 1971). Considerăm acest termen adecvat doar pentru sinusurile dermale de la nivelul joncțiunii sacro-coccigiene.

Aspectul histologic al sinusurilor dermale craniene și spinale este asemănător: pereții traiecului sînt formați din epiteliu pavimentos stratificat, iar lumenul conține celule keratinice descuamate și păr. În cazurile suprainfectate se mai întîlnesc o infiltrație polimorfonucleară și reacție fibroasă.

Tabloul clinic poate fi relevat fie de o meningită, fie de un sindrom de HIC, sau de compresiune medulară, sau de coadă-de-cal, datorită hipertrofiei unei tumori disembrioplazice asociate sau dezvoltării unui abces în fosa cerebrală posterioară sau în canalul spinal. Meningitele pot fi septice sau aseptice. Bacteriologic, agentul cauzal este cel mai adesea stafilococul auriu, dar mai pot fi întîlniți stafilococul alb și bacili gram-negativi, datorită vecinătății cu regiunea anală. Meningitele aseptice sînt expresia pătrunderii spontane a materialului keratinos dintr-o tumoare dermoidă sau epidermoidă asociată în spațiul subarahnoidian (Matson și Ingraham, 1954; Mendez-Cashion și Cordero, 1961).

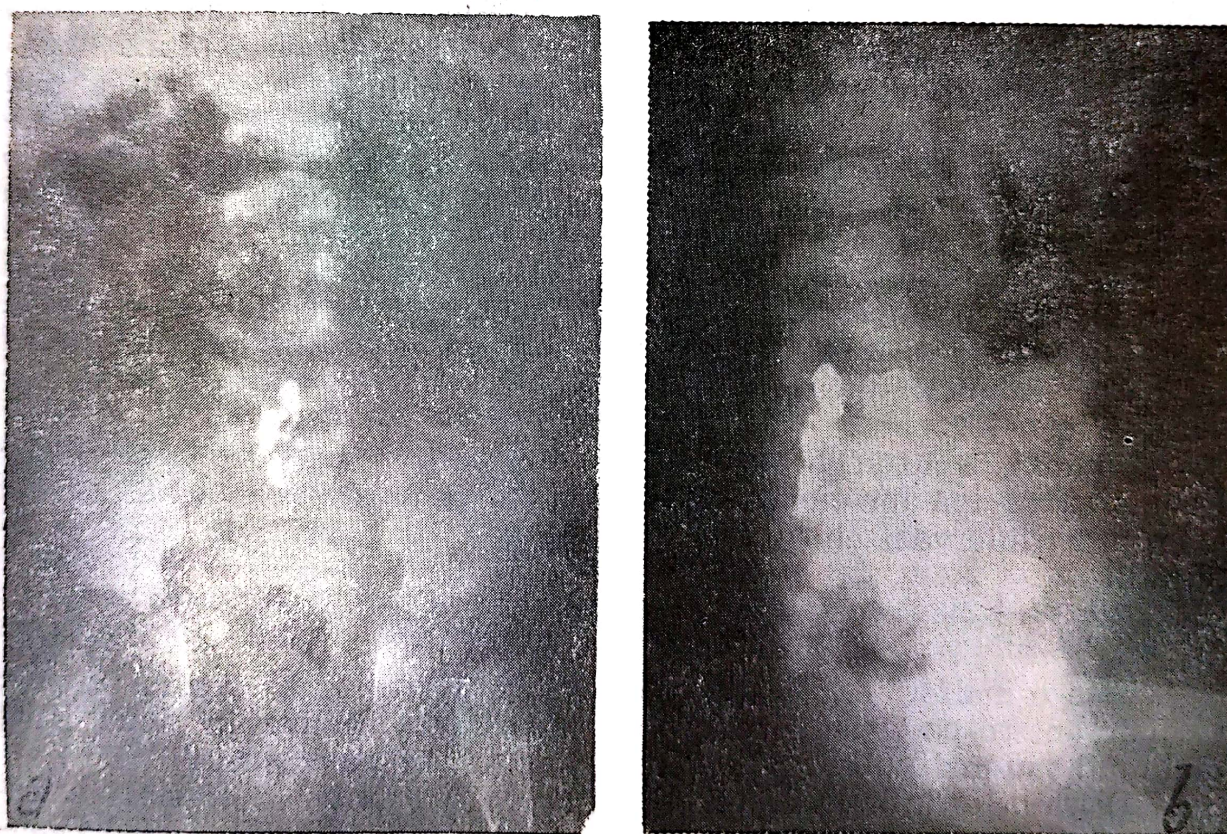


Fig. 19 — Radiografia coloanei vertebrale lombare. Injectarea fistulei dermale spinale cu lipiodol superfluid.

a — vedere din față; b — vedere din profil.

Diagnostic pozitiv. Pentru diagnostic este necesar examenul atent al regiunilor care pot fi sediul de predilecție al sinusurilor dermade; la acesta se adaugă radiografia craniană, respectiv a coloanei vertebrale, simplă și cu substanță de contrast (fig. 19 a, b).

Diagnosticul diferențial se face cu formațiunile fistuloase necongenitale, ca fistulele osteomielitice sau cele ischiorectale etc. În cazurile asociate cu meningită se pune problema diagnosticului diferențial cu meningitele cu altă poartă de intrare, elucidarea făcându-se prin cercetarea atentă a semnelor locale.

Tratamentul sinusurilor dermale congenitale craniene sau spinale este chirurgical și constă în excizia totală a malformației. Intervenția trebuie efectuată la o vîrstă cît mai mică, pentru a evita suprainfecțiile și dezvoltarea excesivă a chisturilor sau tumorilor asociate. În ceea ce privește indicația operatorie, considerăm că sinusurile dermale oarbe, nesecretante, nu necesită intervenție chirurgicală, lucru valabil în special pentru cele cu localizare sacro-coccigiană. Pentru a deosebi sinusurile dermale, superficiale, de cele profunde, penetrante, intracraniene sau intraspinale, se recurge la fistulografie (injectarea traiectului sinusului dermal cu o substanță de contrast) sub protecție de antibiotice, pentru a evita suprainfectarea sistemului nervos. Tehnica operatorie constă în excizia totală a traiectului fistulos și a tumorilor congenitale, dacă există. Pentru urmărirea intraoperatorie a traiectului fistulos, folosim metoda obișnuită de extirpare a fistulelor prin injectarea traiectului cu substanță colorată (albastru de metilen sau indigo-carmin diluat) în ziua anterioară operației. Deoarece un sinus dermal poate să se extindă profund intracranian sau intrarahidian, necesitînd uneori ablația uneia sau a mai multor tumori congenitale asociate, se recomandă ca intervenția să fie efectuată numai de către o echipă neurochirurgicală pregătită pentru o asemenea eventualitate și prevăzută cu un instrumentar adecvat. Excizia limitată cutană a sinusului dermal nu rezolvă malformația, existînd riscul ca în porțiunea profundă, neextirpată, să rămînă un focar de infecție închistat, care postoperator va produce meningită (Rand și Rand, 1960). Intervenția se face sub protecție de antibiotice. În cazul unui puseu acut infecțios, se indică intervenția operatorie după 3—4 săptămîni de vindecare.

Căutarea sinusurilor dermale la nou-născut, sugar și copilul mic trebuie să devină un element de rutină al examenului general, pentru a se putea interveni chirurgical cît mai precoce, prevenind astfel complicațiile.

1.2.1.4. DIASTEMATOMIELIA

Este o malformație disrafică medulară foarte rară, în care un sept median antero-posterior divizează longitudinal măduva în două părți mai mult sau mai puțin egale, avînd fiecare meninge propriu.

Disrafia se întinde de obicei pe cîteva segmente, la niveluri variabile (cel mai frecvent între D_5 și L_4 , excepțional între D_1 și L_3) (Vandresse și Cornelis, 1975).

În *diplomieli*, care este și mai rară, măduva este dedublată la un anumit nivel, cele două hemimăduve avînd înveliș meningian comun.

Septul este alcătuit din țesut osos, cartilagos, fibros sau mixt. El este atașat anterior pe fața posterioară a unui sau mai multor corpuri vertebrale toracale și/sau lombare, iar posterior poate traversa *dura mater*, atingînd tegumentele. Este fixat în unghiul inferior al bifurcației medulare (care depășește septul în sus) și aderă la măduvă, fixînd-o. De-

oarece creșterea osoasă vertebrală este mai rapidă decât creșterea măduvei, aceasta ascensionează în mod normal în canalul rahidian. În diastematomielie însă, ascensionarea medulară este împiedicată, fapt care explică distorsiunile și rupturile întâlnite în această malformație.

Spina bifida este cea mai frecventă anomalie asociată diastematomieliei, fiind constatată în proporție de 75% (Herren și Edwards, 1940) sau de 80% (Hendrick, 1971).

Afecțiunea a fost recunoscută ca entitate clinică abia în ultimii 30 de ani. Incidența sa reală este mult mai mare decât cea menționată de statisticile publicate în literatură. Cel mai recent caz este menționat de Matson (1969).

Morfogeneza acestei malformații este destul de discutată; pînă în prezent nu există o ipoteză satisfăcătoare pentru a explica diviziunea măduvei spinării, dezvoltarea pintenului osos și a multiplelor anomalii asociate (cutanate și osoase). După teoria lui Bremer (1952), diastematomielia ar rezulta dintr-o obliterare parțială a canalului accesoriu neuroenteric. Astfel, ar rezulta o dispunere anormală a unui grup de celule mezenchimale aberante pe suprafața ventrală a tubului neural, în perioadele precoce de diferențiere a acestuia. În săptămînile a treia și a patra de gestație, aceste celule mezodermale aberante pătrund în țesutul neural, pe cale de diferențiere, persistența lor explicînd modificările osoase constatate (septul osos, hemivertebrele, cifoscolioza). Ingraham și Matson (1954) se raliază acestei teorii displazice.

Gardner (1960) propune, pentru explicarea malformației, mecanismul hidrocefalomieliei embrionare. Acest mecanism, după Gardner (1968), stă la baza producerii tuturor stărilor disrafice ale axului cerebrospinal. Potrivit acestei ipoteze, ritmul exagerat de formare a LCR, care depășește cu mult resorbția, are ca rezultat supradistensia tubului neural, cu desfacerea acestuia în două plăci nervoase, a acoperișului și a planșeului. Se formează în final două plăci laterale semilunare ale căror capete se închid posterior independent, rezultînd astfel două canale medulare, deci diastematomielia. Cele două canale formate nu reprezintă o măduvă dublă, ci fiecare în parte constituie o hemimăduvă, pentru că da naștere unui singur rînd de căi nervoase. Denumirea de diplomielie dată de Herren și Edwards (1940) ar fi greșită. Între cele două hemimăduve se interpune țesutul mezodermal care va da naștere septului despărțitor. Supradistensia tubului neural va determina dilatarea canalului osos și modificări în dezvoltarea somitelor coloanei vertebrale, explicînd anomalile osoase asociate: *spina bifida*, hemivertebre etc.

Incidența afecțiunii este raportată diferit de autori. Amintim statistica prezentată de Matson (1969), pe 31 de cazuri, și statistica lui Till (1975), pe 73 de cazuri. Moes și Hendrick (1963) constată că malformația este mai frecventă la sexul feminin, iar Sheptak și Susen (1967) dau chiar o proporție de 2 : 1 în această direcție.

Majoritatea cazurilor sînt raportate la copii între 2 și 10 ani (Hendrick, 1971). Vîrsta de manifestare a semnelor clinice este legată de perioada creșterii rapide a scheletului. Au fost descrise rare cazuri și la adulți (English și Malthy, 1967).

Tabloul clinic se compune din semne locale și semne neurologice. Semnele locale constau în anomalii cutanate (hipertricoză, tulburări de

pigmentare, angioame, sinus dermal) și subcutanate (lipoame), situate pe linia mediană, la nivelul malformației. Semnele neurologice cuprind următoarele categorii majore de tulburări: motorii și senzitive, sfincteriene și trofice. Tulburările motorii la copiii cu diastematomielie se manifestă fie prin dificultăți în a învăța să meargă, fie printr-un regres evident, cu deficit motor distal progresiv, după ce au mers normal. Tulburările de sensibilitate „în șă” sînt cele mai constante. Tulburările sfincteriene afectează în special funcția urinară, constînd în întîrzierea, lipsa sau regresia controlului sfincterian. Tulburările trofice se manifestă prin variate deformări ale membrilor inferioare, distal (modificări în *varus* sau în *valgus*, deformări frecvente ale degetelor, asimetrie plantară etc.) și atrofii musculare.

Puncția lombară nu are semnificație diagnostică, malformația neînsoțindu-se de modificări lichidiene sau obstructive ale căilor LCR.

Investigațiile paraclinice au o valoare deosebită pentru diagnosticul malformației și al altor anomalii asociate. Pe primul plan se află examenul radiologic simplu și cu substanță de contrast.

Radiografia simplă a coloanei toraco-lombare evidențiază pintenul osos situat în centrul canalului spinal, dispus caracteristic în aria *spinei bifida*, cu extindere pe unul sau mai multe segmente. Canalul spinal apare dilatat fusiform, cu lărgimea maximă la nivelul pintenului osos. Dilatarea canalului spinal, constatată prin mărirea distanței interpediculare, este notată de Hendrick (1971) de la 3 la 14 segmente vertebrale. Această dilatare este ușor de diferențiat de cea determinată de procesele expansive intraspinale, pentru că nu se însoțește de modificări ale pediculilor și eroziuni vertebrale. Deseori se constată și alte anomalii vertebrale (hemivertebre, fuziuni vertebrale etc.), alături de modificări întinse ale coloanei vertebrale (scolioze, cifoscolioze). Mielografia cu lipiodol dă o imagine caracteristică a malformației. Substanța iodată opacă se separă în două coloane ce înconjură pintenul de pe linia mediană, vizualizînd astfel exact nivelul și extinderea malformației. Mielografia cu lipiodol este investigația cea mai importantă pentru diagnostic; mielografia gazoasă este mai puțin concludentă și mai dificil de efectuat la copil (Liliequist, 1965).

Tratamentul diastematomieliei este chirurgical și constă în laminectomie, cu îndepărtarea pintenului osos, fapt pentru care se efectuează o explorare intradurală. Ingraham și Matson (1954) și apoi Meacham (1967) au arătat că tratamentul chirurgical constituie o măsură preventivă a progresiunii tulburărilor neurologice, favorizînd o creștere și maturare normală a măduvei. Ameliorarea este evidentă imediat postoperator, în peste 1/3 din cazuri (Hendrick, 1971).

1.2.1.5. SIRINGOMIELIA

Ollivier (1927) folosește pentru prima dată termenul de siringomielie, afecțiune caracterizată prin apariția în interiorul măduvei spinării a unei cavități alungite (*syrinx*=trestie). Cavitatea este de obicei unică, voluminoasă, întinsă pe 2—3 segmente în regiunea cervicală sau mai extinsă, cuprinzînd regiunea cervico-toracală. Pe secțiune se constată prezența unei cavități în substanța cenușie a măduvei spinării, înapoia

canalului ependimar, fără a comunica cu acesta, afectând comisura posterioară și baza coarnelor posterioare. În acord cu datele majorității autorilor (Greenfield și colab., 1958), se disting două entități: siringomielia dobândită, secundară unor afecțiuni diverse (traumatisme, infecții, hematomielie), și siringomielia „genuină”, malformație congenitală disrafică, care constituie de altfel obiectul studiului nostru.

Siringomielia coexistă adesea cu hidromielia, malformație congenitală care constă în dilatația anormală a canalului central medular. Această asociere malformativă, cu patogenie unitară, a determinat pe Ballantine și colab. (1971) să folosească exclusiv termenul de siringo-hidromielie.

Morfogeneza acestei malformații este explicată printr-o tulburare de închidere a canalului central medular, siringomielia apărând în cadrul stărilor distrafice, fie ca semn unic, fie în asociere cu alte malformații disrafice (*spina bifida*). Mai recent, Gardner (1965 și 1968) explică această malformație prin mecanismul hidromieliei embrionare, mecanism ce stă la baza producerii tuturor stărilor distrafice. Astfel, siringomielia este considerată drept expresia „blindă” a supradistensiei tubului neural. Această supradistensie va duce, în formele severe, la apariția meningo-mielocelilor. După acest autor, distensia tubului neural persistă și în perioada postnatală, datorită imperforării orificiilor acoperișului ventriculului IV. Dacă faza obstructivă persistă, canalul central va rămâne dilatat și apare cavitatea siringomielică, *syrinx*-ul datorându-se unei efracții a ependimului canalului central, determinată de tensiunea crescută a LCR. De aceea, cauza malformației nu trebuie căutată la nivelul măduvei spinării, ci la un etaj superior — creierul posterior. De altfel Gardner și colab. (1957) pledează pentru existența unei patogenii comune a malformației Arnold-Chiari, a sindromului Dandy-Walker și a siringomieliei, toate acestea având drept cauză comună insuficienta perforare a orificiilor de comunicare ale ventriculului IV. Supradistensia tubului neural va induce dilatarea canalului osos în regiunea malformației.

Incidența malformației este dificil de apreciat. Privitor la cazurile diagnosticate precis, Wilson și Bruce (1940) constată 115 observații de siringomielie dintr-un total de 6 486 de internări. Mai recent, Brewis și colab. (1966) raportează un procent de 8,4 cazuri de siringomielie la 100 000 de pacienți cu afecțiuni neurologice. Arseni și Simionescu (1968) constată că siringomielia reprezintă 1% din totalul compresiunilor medulare la toate vîrstele.

Deși este o malformație congenitală, siringomielia se manifestă tardiv, după naștere, între 10 și 60 de ani, de obicei între 25 și 40 de ani (Barnett, Foster și Hudgson, 1973). De fapt, Barnett și colab. au descris și cel mai tânăr caz cunoscut de siringomielie (o fetiță în vîrstă de 5 ani și jumătate). Afecțiunea predomină, după majoritatea autorilor, la sexul masculin. Cu toate acestea, Barnett, Foster și Hudgson (1973) nu constată în seria studiată vreo predominanță de sex.

Tabloul clinic este expresia distrugerii structurilor nervoase de către cavitatea siringomielică, fiind de altfel proporțional cu întinderea acesteia. Debutul bolii este insidios, lent-progresiv, primele simptome constînd în anestezie dureroasă sau dureri de tip radicular la membrele

superioare. În perioada de stare, în raport cu structurile atinse, se pot constata trei sindroame: motor, senzitiv și vegetativ. Tulburările motorii constau inițial în dezvoltarea unui sindrom de neuron motor periferic (atrofii musculare distale la membrele superioare, cu hiperreflexivitate osteotendinoasă); mai tardiv apar semne de afectare a neuronului motor central prin compresiunea fasciculelor piramidale (parapareză spastică evolutivă). Tulburările senzitive îmbracă tabloul disocierii siringomielice (afectarea sensibilității termalgice, cu conservarea celei profunde și parțial tactile), dispusă caracteristic, adică suspendat și asimetric. În primele faze ale evoluției, disocierea siringomielică poate exista ca unic simptom, pentru ca apoi să fie interesate toate modurile de sensibilitate. Lezarea centrilor vegetativi din coarnele laterale va determina tulburări sfinteriene, sudorale, trofice (unghii friabile, panarițiu analgezic, mai rar *mal perforant plantar*). În afara celor trei sindroame principale descrise, bolnavii mai pot prezenta cefalee, vertij, diplopie, fenomene de derobare, dureri în regiunea nucală (Ballantine și colab., 1971).

Diagnosticul clinic al afecțiunii nu prezintă dificultăți în perioada de stare.

Investigațiile paraclinice în stadiile precoce au o importanță deosebită pentru un diagnostic corect. LCR este normal sau cu disociere albuminocitologică. Proba Queckenstedt-Stookey trebuie evitată, datorită coexistenței posibile a unei malformații Arnold-Chiari, ceea ce ar duce la angajarea amigdalelor cerebeloase. Examenul radiologic simplu va evidenția dilatarea canalului spinal și malformațiile osoase asociate (platibazie, sindrom Klippel-Feil, scolioză, *spina bifida*) (McIlroy și Richardson, 1965). Mielografia gazoasă sau cu lipiodol evidențiază un blocaj parțial sau total și, eventual, asocierea malformației Arnold-Chiari. Datele mielografiei gazoase au arătat că deseori cavitatea siringomielică este conectată cu spațiul subarahnoidian (Greenwald și colab., 1968).

Diagnosticul diferențial se impune în principal cu compresiunile medulare cervicale de natură tumorală sau osoasă, examenele paraclinice având un rol deosebit în precizarea diagnosticului.

Evoluția este lent-progresivă, adesea ondulantă, cu perioade lungi de ameliorare, urmate de puseuri de agravare. Prognosticul afecțiunii este grav.

Tratamentul siringomieliei este încă foarte controversat, diferiții autori pledând fie pentru metodele conservatoare, fie pentru cele chirurgicale. Considerăm că, pentru alegerea unui tratament corect, este necesară o individualizare a cazurilor, deseori cele două metode terapeutice completându-se eficient. Pentru tratamentul conservator pledează observațiile lui Boman și Iivanainen (1967), care au urmărit un timp îndelungat (între 2 și 45 de ani) bolnavi cu siringomielie. După acești autori sînt suficiente procedeele de recuperare motorie, încadrarea socială specială și profilaxia infecțiilor. Roentgenterapia nu a dat rezultate terapeutice deosebite în siringomielia congenitală.

Tratamentul chirurgical este indicat în principal la pacienții cu evoluție rapid-compresivă a siringomieliei (Love și Olafson, 1966). Oricum, datele actuale arată o evoluție mult mai favorabilă a cazurilor tratate chirurgical, care se justifică prin faptul că *syrinx*-ul are un rol

compresiv asupra structurilor nervoase (Adelstein, 1938). De la prima operație decompresivă efectuată de Abbe și Coley (1892) au fost realizate aproximativ 400 de intervenții chirurgicale pentru siringomielie (Barnett, Foster și Hudgson, 1973). Procedeele chirurgicale realizate sînt multiple: laminectomie simplă cervicală, laminectomie cu evacuarea cavității, craniectomie suboccipitală cu laminectomie, craniectomie suboccipitală și drenarea cavității. Love și Olafson (1966), Perot și Musella (1965) consideră că procedeul de elecție în siringomielie este laminectomia cervicală, cu siringostomie și drenaj permanent. Pentru menținerea drenajului între cavitate și spațiul subarahnoidian s-au folosit diverse materiale (tub de cauciuc, plastic, fire de tantal etc.). Gardner și Angel (1958) propun pentru corectarea cavității siringohidromielice abordul la nivelul fosei posterioare, cu eliberarea comunicărilor dintre ventriculul IV și canalul central. Acest procedeu, reluat pe 74 de cazuri de către Gardner (1965), ar favoriza decompresiunea cavității malformative. Cu excepția lui Gardner (1965) și Conway (1967), acest tip de operație nu a mai fost efectuat de alți operatori.

Indiferent de procedeul operator, toți autorii constată ameliorări în urma abordului chirurgical decompresiv al siringomieliei. Rezultatele favorabile imediate și în timp sînt raportate pe serii largi pînă la 85% din cazuri (Ballantine și colab., 1971). În cazurile cu malformație Arnold-Chiari asociată, este necesară efectuarea unei craniectomii suboccipitale și apoi a laminectomiei cervicale, cu drenajul cavității.

1.2.1.6. MALFORMAȚIA ARNOLD-CHIARI

Este o malformație rară, caracterizată prin asocierea a două anomalii: o *heterotopie cerebeloasă* (deplasare caudală a creierului posterior) și o *displazie bulbară*.

Heterotopia cerebeloasă se poate prezenta în multiple variante anatomice: angajarea simetrică sau asimetrică în gaura occipitală a amigdalelor cerebeloase, care pot fi atrofice sau chistice, sau angajarea unei lame de țesut cerebelos, de asemenea atrofică sau chistică.

Displazia bulbară se caracterizează prin coborîrea bulbului în canalul rahidian cervical pînă la nivelul C_2 — C_4 , de unde rezultă traiectul oblic în sus și în afară al primelor rădăcini nervoase cervicale și chiar al ultimelor perechi de nervi cranieni. Bulbul angajat este de obicei deformat, plicaturat și uneori dilatat (hidrobulbie, care se poate continua cu o hidromielie).

Malformația Arnold-Chiari este frecvent asociată mielomeningocelelor, fiind responsabilă în majoritatea cazurilor de producerea hidrocefaliei asociate acestora la sugar și copilul mic. În celelalte cazuri, deși congenitală, malformația Arnold-Chiari se manifestă clinic abia la vîrsta adultă. Primul studiu asupra malformației a fost efectuat în 1891 de către Chiari, care descrie modificările cerebelului la copiii cu hidrocefalie congenitală („*Modifications du cervelet consecutives à l'hydrocéphalie des hémisphères cérébraux*”) la 3 cazuri studiate necropsic. Arnold (1894) raportează cazul unui nou-născut cu meningomielocel lombar la care constată o herniere a părților caudale ale bulbului, cerebelului și ventriculului IV în canalul spinal. Chiari, în 1895, efectuează

un studiu amplu pe 24 de observații adunate pe parcursul a 4 276 de autopsii.

După importanța angajării cerebeloase și bulbare, Chiari (1895) distinge 4 tipuri anatomice, clasificare folosită și astăzi de marea majoritate a autorilor:

— *tipul I*: este caracterizat prin angajarea amigdalelor cerebeloase în partea superioară a canalului cervical, în timp ce bulbul și ventriculul IV își păstrează poziția lor normală. Acest tip poate fi asociat cu o malformație osoasă, cel mai adesea discretă, a canalului craniorahidian;

— *tipul II*: tipul clasic de descriere și cel mai frecvent asociază deplasarea variabilă a vermisului și a amigdalelor cerebeloase în canalul cervical cu deplasarea similară a bulbului și a ventriculului IV; orificiile Magendie și Luschka sînt situate, în aceste cazuri, sub nivelul găurii occipitale și se deschid în spațiile subarahnoidiene spinale. Acest tip este în mod constant însoțit de malformații osoase craniene și cervicale și adesea de un mielomeningocel lombo-sacrat;

— *tipul III*: foarte rar și incompatibil cu viața, se caracterizează prin hernierea în întregime a cerebelului într-un mielomeningocel cervical înalt;

— *tipul IV*: incompatibil cu viața, include o hipoplazie cerebeloasă importantă și o ectopie bulbară totală.

În 1907, Schwalbe și Greding — cei doi asistenți ai lui Arnold — denumesc această anomalie „malformația Arnold-Chiari“, ignorînd astfel lucrarea-princeps a lui Chiari.

De la primele observații asupra acestei anomalii, Clerget (1959) adună din literatură, pînă la publicarea lucrării sale, 150 de cazuri de malformație Arnold-Chiari. În general numărul observațiilor este mic. Puțini autori redau o statistică mai largă, cum sînt Ingraham și Scott (1943) (20 de cazuri) și Daniel și Strich (1958) (26 de cazuri). De la lucrarea de sinteză a lui Clerget (1959), în literatura medicală apar observații mai numeroase asupra malformației Arnold-Chiari. Cele mai reprezentative le considerăm a fi cele ale lui Appleby și colab. (1968) — pe 17 cazuri, Gordon (1969) pe 18 cazuri, Harispe (1969) — pe 37 de cazuri, Banerji și Millar (1974) — pe 20 de cazuri și, în fine, ale lui Saez și colab. (1976) — pe 60 de cazuri. Majoritatea acestor statistici se referă la observații de malformație Arnold-Chiari la adulți. Numai puține cazuri sînt raportate la copilul mare și adolescent. La sugar, lucrările publicate constată malformația Arnold-Chiari doar în asociere cu meningomielocelul și, eventual, cu hidrocefalia.

Morfogeneza malformației Arnold-Chiari rămîne un capitol foarte controversat și constituie încă obiectul a numeroase studii. Teoriile enunțate pot fi sistematizate în 3 grupe mari (Peach, 1965): 1) teoria hidrocefaliei primitive (teoria prin pulsione); 2) teoria tracțiunii; 3) teoria disgeneziei primitive a creierului posterior.

1. *Teoria hidrocefaliei primitive*. Pentru Chiari (1895), mecanismul responsabil de producerea acestei anomalii este apariția precoce a unei hidrocefalii în cursul dezvoltării embrionare. Aceasta ar duce la dislocarea caudală a creierului posterior în interiorul canalului spinal, printr-un proces analog angajării amigdalelor cerebeloase în cursul unui puseu de HIC. Principala obiecție adusă acestei ipoteze a fost imposibi-

litatea de a explica apariția hidrocefaliei. Gardner (1961, 1965) reia această teorie sub o formă complet nouă. Astfel, el arată că tubul neural embrionar este o cavitate închisă, compusă din ventriculii primitivi și canalul ependimar, cavitate cu volum mare în comparație cu grosimea pereților, constituind o hidrocefalie și o hidromielie fiziologice în perioada embrionară a dezvoltării. O dată cu apariția orificiilor de perforare a ventriculului IV (Magendie și Luschka), hidrocefalia regresează, LCR trecând în spațiile subarahnoidiene. Gardner (1961, 1968) consideră că malformația Arnold-Chiari se datorește lipsei permeabilizării acestor orificii, fapt care determină persistența hidrocefaliei și angajarea secundară a creierului posterior în gaura occipitală. Această creștere a presiunii intraventriculare ar putea explica de asemenea hipoplazia coasei, a tentoriului sau fenestrarea septului pelucid. Mai mult, Gardner și colab. (1972) susțin că malformațiile Arnold-Chiari și Dandy-Walker au o morfogeneză asemănătoare, reprezentând manifestările hidrocefalomieliei embrionare la nivelul creierului posterior. Acestei teorii i se aduc numeroase obiecții: absența hidrocefaliei și mai ales a hidromieliei în multe cazuri; orificiile Magendie și Luschka sînt permeabile în majoritatea situațiilor (Peach, 1965).

2. *Teoria tracțiunii*. Ipotezele care susțin intervenția factorului de tracțiune sînt foarte numeroase și se bazează pe asocierea frecventă a malformației Arnold-Chiari cu *spina bifida*. Aceste ipoteze incriminează ca factor-princeps fixarea anormală a măduvei spinării la nivelul defectului osos rahidian prin intermediul unor aderente. Această fixare realizează o tracțiune caudală a țesutului nervos începînd din luna a treia, cînd rahisul, în mod fiziologic, începe să crească mult mai repede decît măduva (Lichtenstein, 1942. 1959). Cu toate că teoria tracțiunii poate explica destul de bine modificările anatomice ale malformației și leziunile asociate, totuși Russell (1954) îi aduce obiecții importante: absența anomaliei Arnold-Chiari în numeroase cazuri de *spina bifida*; prezența malformației în cazurile de *spina bifida* cervicală, în care tracțiunea este practic nulă; componenta cerebeloasă este situată frecvent mai caudal decît cea bulbară, pe cînd în tracțiune ar trebui să se respecte poziția anatomică obișnuită. Barry și colab. (1957) arată că la embrionii cu *spina bifida*, efectul tracțiunii este compensat la al patrulea segment medular, fapt evidențiat prin dispariția angulării rădăcinilor spinale; rezultă că tracțiunea lombară nu se poate repercuta asupra creierului posterior.

3. *Teoria disgeneziei primitive a creierului posterior*. Această teorie este acceptată astăzi cu diferitele sale variante. Kapsenberg și Van Lookeren-Campagne (1947) consideră că atît malformația creierului posterior, cît și *spina bifida* sînt cauzate de un factor teratogen comun, care acționează în același moment asupra procesului de închidere dorsală a tubului neural la ambele extremități. Extremitatea cefalică a tubului neural se închide înaintea extremității caudale și astfel se poate produce malformația Arnold-Chiari asociată cu *spina bifida* sau, respectiv, numai *spina bifida*, după cum acționează factorul teratogen. Această teorie nu poate explica însă cazurile de malformație Arnold-Chiari survenite în absența *spinei bifide*. Patten (1952) emite ipoteza că malformația se datorează unei creșteri exagerate a rombencefalului, dar cerebe-

lul este hipo-, și nu hiperplazic în malformație. Barry și colab. (1957) susțin că malformația se datorește creșterii excesive a unor părți din tubul neural în cursul jumătății a doua a sarcinii. Daniel și Strich (1958), pe un studiu anatomic făcut pe 26 de cazuri, conchid asupra absenței producerii flexurii pontine în a patra săptămână de viață intrauterină. Aceasta ar avea drept consecință replierea „în S” a rombencefalului, prea lung, ceea ce explică proeminența dorsală a bulbului și situarea parțială în canalul spinal a creierului posterior. Acești autori explică prezența malformațiilor nervoase coexistente (meningomielocel) printr-o disembriopatie ce cuprinde în ansamblu nevraxul.

Teoria recentă a lui Peach (1965) este asemănătoare celei expuse anterior. Peach susține că absența curburii pontine trebuie să fie la originea unei opriri momentane în dezvoltare. Astfel, după închiderea neuroporului anterior, tubul neural prezintă două flexuri: mezencefalică, bine evidențiată, și cervicală, ambele cu concavitatea situată anterior. Creșterea ulterioară a tubului neural este compensată prin apariția flexurii pontine, cu concavitatea situată posterior. Oprirea în dezvoltare în acest moment împiedică formarea flexurii pontine și creierul posterior va hernia caudal în canalul spinal. Ulterior flexura cervicală se desface, producând o alunecare a bulbului peste măduva cervicală, cu apariția proeminenței dorsale a bulbului. După autorul sus-menționat, prezența altor anomalii coexistente malformației (*spina bifida*, microgirie, diaste-

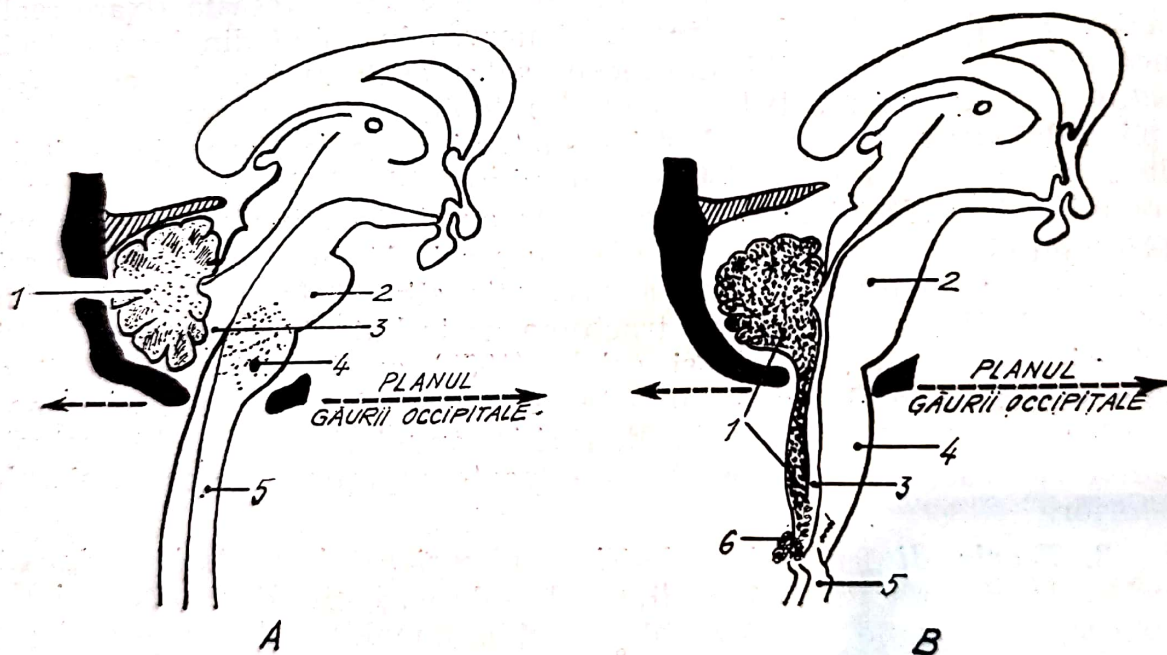


Fig. 20 — Prezentarea schematică a malformației Arnold-Chiari (B) față de aspectul normal (A).

1 — cerebelul; 2 — protuberanța; 3 — ventriculul IV; 4 — bulbul; 5 — măduva spinării; 6 — plexul coroid.

matomielie, hipoplazia coasei creierului, hidromielie, lacune craniene) pledează tocmai pentru ipoteza sa. În concluzie, Peach (1965) susține că la originea malformației Arnold-Chiari există o oprire în dezvoltare ce atinge sistemul nervos central în ansamblu.

Anatomic, malformația Arnold-Chiari se caracterizează prin câteva elemente: 1) prezența porțiunii inferioare a bulbului și ventriculului IV în canalul spinal; 2) dislocarea cerebeloasă caudală — sub forma unei langhete de țesut cerebelos, care reprezintă partea inferioară, malformată, a cerebelului; 3) prezența unei proeminențe semilunare pe fața dorsală a limitei bulbo-spinale, legată de diferența de coborîre între fața ventrală și cea dorsală a bulbului în procesul malformativ; 4) traiectul oblic al primelor rădăcini cervicale, datorat dislocării caudale reale bulbo-spinale (fig. 20. A, B).

Această încadrare anatomică a malformației Arnold-Chiari este însă prea riguroasă și majoritatea autorilor consideră că, de fapt, malformația corespunde tipului II Chiari. Bilanțul lezional al malformației Arnold-Chiari constată macroscopic: fosa cerebrală posterioară mult micșorată de volum, cu tentoriul jos-inserat; langhetă de țesut cerebelos hipoplazic în partea superioară a canalului spinal, dispusă median, care se detașează de pe fața interioară a cerebelului; bulbului alungit, cu prezența unei proeminențe caracteristice pe fața sa dorsală, la unirea cu măduva; protuberanța foarte întinsă se continuă cu bulbul, fără o trecere aparentă; ventriculul IV foarte coborît, lipsit de forma sa rombică, cu cavitate alungită și îngustată; plexurile coroide și orificiile de comunicare (Magendie și Luschka) se găsesc sub gaura occipitală; ultimele perechi ale nervilor cranieni și rădăcinile cervicale superioare au un traiect oblic în sus și în afară; coborîrea și curbarea anormală a arterelor vertebrale și traiectul anormal al arterelor cerebeloase postero-inferioare.

Malformația Arnold-Chiari se asociază de obicei cu anomalii nervoase sau osoase multiple. Dintre *malformațiile nervoase* trebuie amintite: a) *meningomielocelul*, considerat ca fiind destul de frecvent de către majoritatea autorilor (MacFarlane și Maloney, 1957) (fig. 21); de aceea în toate cazurile de meningomielocel este indicată căutarea sistematică a malformației Arnold-Chiari; b) *hidrocefalia*, care constituie un element major în malformația Arnold-Chiari și al cărei mecanism a fost explicat prin coborîrea ventriculului IV sub gaura occipitală și blocarea parțială a circulației lichidiene (Russell, 1954); la aceasta se poate adăuga

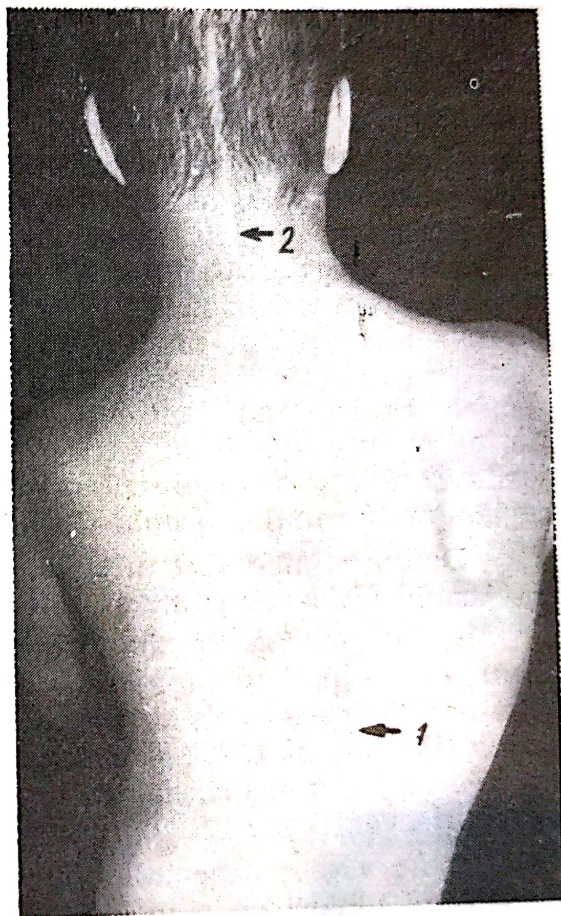


Fig. 21 — Aspectul postoperator al unui copil cu malformație Arnold-Chiari (vedere din spate).

1 — cicatrice postmeningomielocel operat;
2 — cicatrice postabord decompresiv al fosei posterioare și măduvei cervicale.

stenoză de apeduct, frecvent constată; c) *hidromielia*, realizată prin dilatarea canalului ependimar în regiunea cervicală, datorită hipertensiunii LCR în ventriculul IV; se creează o malformație siringohidromielică prin formarea unei cavități între coarnele posterioare ale măduvei cervicale.

Alte anomalii asociate posibile sînt: absența sau perforația septului pelucid, microgiria, îngroșarea comisurii intratamice, atrofia coasei creierului, hipoplazia tentoriului, diastematomelia (Gardner, 1968).

Malformațiile osoase (cranio-rahidience) sînt foarte variate. Dintre acestea sînt frecvente cele situate în regiunea cervico-occipitală (platibazia, impresiunea bazilară, occipitalizarea atlasului, blocurile vertebrale cervicale). Privitor la craniu, au fost constatate: lacunele craniene (Peach, 1965), craniostenoză (Arseni și Stanciu, 1966).

Peach (1965), efectuînd un studiu anatomic riguros pe 20 de cazuri cu malformație Arnold-Chiari, găsește: hipoplazia coasei creierului în 100% din cazuri, *spina bifida* în 95%, îngroșarea comisurii intratamice în 90%, lacune craniene în 85%, anomalii ale septului pelucid în 75%, microgirie în 36% din cazuri.

Tabloul clinic este extrem de variat, de la caz la caz, neavînd nimic patognomonic, astfel încît bolnavii cu malformație Arnold-Chiari sînt diagnosticați și tratați pentru diferite alte afecțiuni neurologice sau neurochirurgicale. Malformația Arnold-Chiari constituie adesea o descoperire intraoperatorie. De altfel, Saez și colab. (1976), din 60 de cazuri, au pus diagnosticul preoperator de malformație Arnold-Chiari doar în două. Baffet (1969) constată că, în ciuda numeroaselor observații anatomice, clinice, radiologice și chirurgicale legate de această malformație, ea nu prezintă decît extrem de puține semne clinice constante. Majoritatea autorilor pledează pentru hidrocefalia internă ca manifestare certă a malformației Arnold-Chiari.

Datele clinice sînt diferite, în funcție de vîrstă. Astfel, malformația Arnold-Chiari se poate manifesta sub patru aspecte:

1. *La nou-născut*, malformația de tipul II, se asociază în 90% din cazuri cu un mielomeningocel lombo-sacrat, care atrage atenția. Anomalia este practic constantă în formele cu aria medulară descoperită la exterior (Perelman, 1977) și determină hidrocefalie, prezentă de la naștere de cele mai multe ori, dar care devine evidentă mai tîrziu, uneori doar după intervenția pentru *spina bifida*.

2. *La sugar*, aspectul clinic este cel al unei hidrocefalii evolutive, declanșată uneori de o infecție intercurentă sau de un traumatism cranian. Malformația, de tip I de obicei, determină hidrocefalia prin obstrucția găurii occipitale, cu țesutul nervos herniat, sau prin asocierea unei stenoză a apeductului Sylvius.

3. *La copilul mare și adolescent* tabloul clinic este foarte polimorf; semnele neurologice revelatoare cele mai frecvent întîlnite în aceste cazuri sînt: a) *sindrom de hipertensiune intracraniană*, cu cefalee frontală sau occipitală care iriază spre gît, declanșată de mobilizarea capului și exacerbată de activitățile care cresc presiunea intracraniană (tuse, strănut, defecație), vărsături, edem papilar (fundul de ochi poate fi însă și normal); b) *sindrom piramidal* cu hemiplegie; c) *sindrom cerebelos*, de obicei bilateral, cu tulburări de echilibru, de



Întrucît semnele clinice nu sînt întotdeauna concludente, investigațiile neurochirurgicale au o valoare deosebită.

Dintre investigațiile paraclinice, cele mai importante pentru stabilirea diagnosticului sînt investigațiile radiologice simple și cu substanță de contrast. Puncția lombară este contraindicată, întrucît accentuează riscul de angajare cerebelo-bulbară, cu moarte brutală. Examenul LCR poate furniza date importante în favoarea existenței unei compresiuni: disociere albumino-citologică, blocaj parțial sau total la proba Queckenstedt-Stookey.

Examenul radiologic simplu poate releva, pe de o parte, semne de hidrocefalie, iar pe de altă parte, o eventuală anomalie a regiunii cranio-rahidiene (platibazie, impresiune bazilară, sindrom Klippel-Feil, occipitalizarea atlasului, coastă cervicală) sau a regiunii lombo-sacrate (*spina bifida*).

Mielografia cu lipiodol evidențiază imagini caracteristice: substanța opacă rămîne blocată în canalul cervical, conturînd polul inferior al amigdalelor cerebeloase herniate (imagine „în C” deschis posterior), sau relevă un blocaj complet la nivelul găurii occipitale. Uneori, această investigație poate evidenția o dilatare importantă a măduvei cervicale.

Mielografia gazoasă arată un aspect de blocaj la nivelul cervical superior.

Ventriculografia vizualizează starea cavităților (ventriculii III, IV și apeductul Sylvius), blocajul complet sau incomplet și anomaliile nervoase asociate (creșterea de volum a comisurii cenușii interemisferice, *septum lucidum* absent total sau parțial).

Angiografia vertebrală furnizează date importante prin injectarea arterei cerebeloase postero-inferioare, care descrie o buclă concavă în sus în jurul amigdalelor cerebeloase herniate, aspect caracteristic descris sub denumirea „*loop sing*” (Spillane și colab., 1957).

Diagnosticul clinic este dificil. La nou-născut, existența unui meningomielocel impune explorarea radiologică și poate evidenția malformația Arnold-Chiari. Dealfel, Russell (1954) neagă existența malformației în afara acestei asocieri. În schimb, la copilul mare și adolescent afecțiunea îmbracă aspecte neurologice variate, clarificarea aducînd-o numai datele paraclinice. Clinic, gîtul scurt și înclinarea laterală a capului pot avea valoare pentru orientarea investigațiilor în sensul unei malformații Arnold-Chiari.

Diagnosticul diferentia l include afecțiuni care simulează perfect malformația Arnold-Chiari. Dintre acestea, cele mai importante la copil sînt procesele expansive de fosă cerebrală posterioară, malformația Arnold-Chiari putînd induce tulburări identice de echilibru, fenomene neocerebeloase și sindrom de HIC. De asemenea, compresiunile medulare cervicale înalte pot avea o simptomatologie asemănătoare cu malformația Arnold-Chiari, ca și siringomielia. Dealfel, Gardner (1965), pe 74 de bolnavi cu siringomieli e, descoperă malformația Arnold-Chiari în 90% dintre ei.

Tratamentul malformației Arnold-Chiari este chirurgical și are drept obiective decompresia structurilor nervoase afectate și asigurarea unei derivații a circulației LCR. Intervenția operatorie este indicată doar în cazul existenței tulburărilor neurologice, cînd bolnavul este

amenințat de moartea subită sau tetraplegie. Tipul de intervenție depinde de vîrsta pacienților și de intensitatea fenomenelor de hipertensiune intracraniană (HIC). Astfel, la sugarii cu hidrocefalie și la copiii cu sindrom de HIC este indicată, ca prim timp, o intervenție de derivație a LCR în cavitățile cardiace sau peritoneu; intervenția decompresivă este indicată în aceste cazuri doar la al doilea timp operator și numai dacă este necesară.

La copilul mare și adolescent, în absența hidrocefaliei și a hipertensiunii intracraniene, se indică intervenția decompresivă, care constă în laminectomie cervicală înaltă (C_1-C_4) și craniectomie occipitală, cu deschiderea largă a *durei mater* și debridarea aderențelor asociate, cînd este cazul, cu o derivație.

Rezultatele tratamentului chirurgical depind de momentul efectuării intervenției operatorii, deci de intervalul de timp scurs de la debutul simptomatologiei pînă la actul chirurgical. La sugar intervenția de derivație lichidiană rezolvă de obicei hidrocefalia secundară, permițînd o dezvoltare psiho-motorie normală (Matson, 1969). Ulterior, datorită decompensării hidrocefaliei (prin factori traumatici sau infecțioși) simptomatologia malformației Arnold-Chiari reapare, necesitînd o reintervenție cu scop decompresiv. La copilul mare și adolescent, suferința creierului superior și a măduvei cervicale determină un abord direct decompresiv. Rezultatele tratamentului în această situație sînt favorabile în peste 65% din cazuri (Saez și colab., 1976).

1.2.1.7. MALFORMAȚIA DANDY-WALKER

Definit ca o malformație congenitală a fosei cerebrale posterioare, sindromul Dandy-Walker se caracterizează prin agenezie de vermis inferior, atrezia găurilor Magendie și Luschka, ventricul IV dilatat, în comunicare cu un chist mare în teritoriul velului medular posterior și hidrocefalie obstructivă.

Prima descriere a acestei malformații este făcută de Dandy și Balckfan (1914), la un copil de 13 luni, la care au constatat necropsic agenezia vermisului, atrezia găurii Magendie și dilatarea ventriculului IV, transformat în chist. Ei o consideră ca o afecțiune de sine stătătoare, atribuindu-i denumirea de „atrezia găurii Magendie“. Dandy, în 1921, insistă asupra morfogenezei malformației, considerînd-o un complex malformativ la baza căruia stă *atrezia congenitală a găurii Magendie*, în timp ce agenezia vermisului inferior și formarea pseudochistului în teritoriul ventriculului IV, cu hidrocefalie, sînt secundare.

Taggart și Walker (1942) fundamentează caracterele afecțiunii. Actualmente malformația este cunoscută sub denumirea de sindromul Dandy-Walker (Benda 1954) sau de atrezia găurilor Magendie și Luschka. Noi preferăm termenul de „malformația Dandy-Walker“, utilizat și de alți autori (Gardner și colab., 1972).

Morfogeneza acestei malformații este explicată prin două ipoteze:

Prima ipoteză este susținută de grupul autorilor care, începînd cu Dandy (1921), consideră drept cauză a sindromului imperforația orificiilor Magendie și Luschka, de comunicare a ventriculului IV cu spațiile subarahnoidiene, prin neperforarea acoperișului rombic (Taggart și Wal-

ker, 1942; Walker, 1944; Gibson, 1955; Fowler și Alexander, 1956). Gardner (1968) și Gardner și colab. (1972) arată că malformația se datorește presiunii crescute în tubul neural embrionar (hidrocefalomielie) la nivelul creierului posterior, prin insuficienta permeabilitate a acoperișului rombic, datorită imperforării orificiilor Magendie și Luschka. Această părere este însușită și de Vuia și Pascu (1971). Gardner și colab. (1976) susțin că sindromul Dandy-Walker și malformația Arnold-Chiari sînt expresii variate ale aceleiași tulburări din perioada embrionară.

Cea de-a doua ipoteză este susținută de grupul autorilor, care, bazați pe datele de embriologie, încadrează sindromul în cadrul malformațiilor disrafice din teritoriul cerebelului (Ostertag, 1956; Hemmer, 1958; Tiwisina și Brockhoff, 1966). După această concepție modernă (genetică), malformația Dandy-Walker este o afecțiune disrafică a cerebelului, care apare în lunile a III-a — a IV-a de dezvoltare embrionară și constă în aplazia vermisului inferior, cu formarea unui chist pe linia mediană, în teritoriul velului medular posterior, obstrucția parțială sau totală a orificiilor Magendie și Luschka, ceea ce duce la hidrocefalie obstructivă. Ameli (1966) consideră că malformația s-ar produce printr-o oprire temporară în dezvoltarea embrionară a creierului posterior, survenită între săptămînile a 6-a — a 12-a de viață intrauterină, cu etiologie variată (anoxie, toxemie, traumatism). Mai recent, Carmel și colab. (1977) susțin că sindromul Dandy-Walker constituie o anomalie de dezvoltare care afectează regiunea rombencefalului și care poate fi încadrată în grupa fenomenelor disrafice. Acești autori localizează apariția malformației înaintea săptămînii a 8-a de dezvoltare embrionară. Originea malformativă a sindromului mai este argumentată (Perelman, 1977) și de coexistența cu alte anomalii disrafice (mielomeningocel, agenezie de corp calos, persistența canalului craniofaringian, hemivertebre, hamartom diencefalic cu pubertate precoce). De asemenea, s-a semnalat frecvent asocierea cu o maladie renală polichistică.

Anatomic, malformația se caracterizează prin: fosa cerebrală posterioară mărită de volum, cu inserția înaltă a tentoriului (invers decît în malformația Arnold-Chiari), dispunerea ridicată a sinusului transvers, dislocarea laterală și în sus a emisferelor cerebeloase rudimentare, atrofia marcată a vermisului. Pe linia mediană se constată un chist larg (arahnoidian, glial sau endodimar), care comunică sau dislocă ventriculul IV. Totodată se mai constată: lipsa orificiilor de comunicare ale plafonului ventriculului IV, leptomeningele îngroșat și existența unui plex coroidian mare în interiorul chistului. Drept consecință apare o hidrocefalie internă obstructivă (fig. 22).

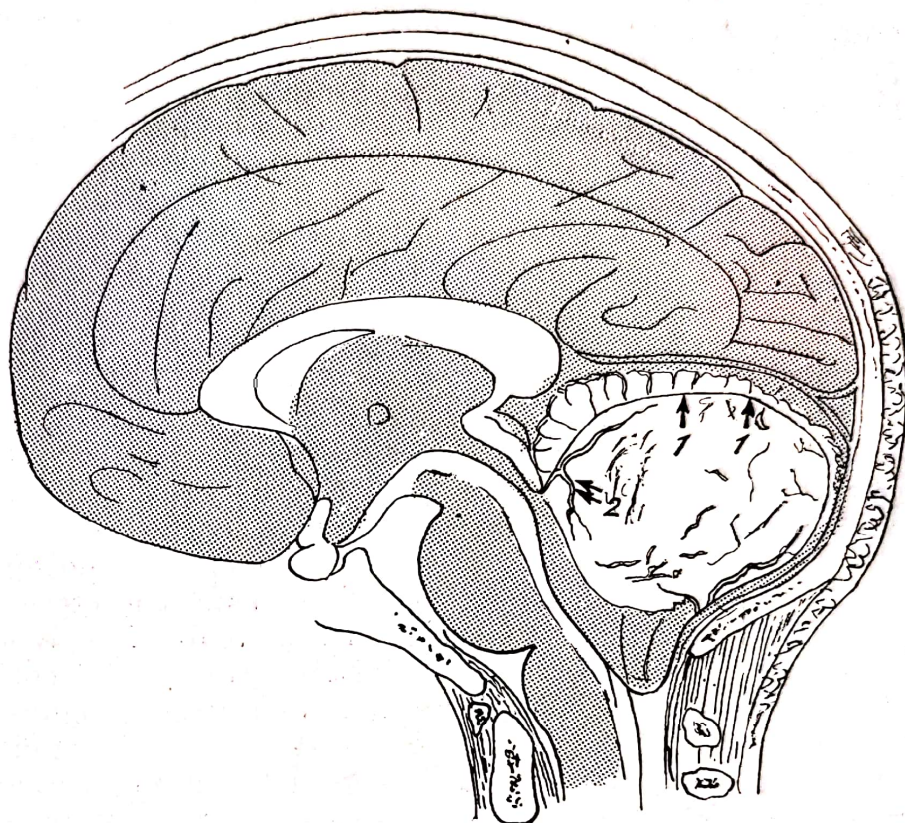
Incidența afecțiunii este dificil de apreciat. Toți autorii consideră sindromul Dandy-Walker drept o afecțiune rară. Astfel, Pelc și colab. (1971) apreciază că, pînă în 1971, în literatura medicală au fost comunicate 80 de cazuri. De la această lucrare de sinteză, observații sporadice sînt efectuate de Arseni și colab. (1974), pe trei cazuri, și de Till (1974), pe patru. Singurele statistici largi pe serii cuprinzătoare pînă în 1971 sînt cea a lui Matson (1969) — pe 21 de cazuri și a lui Raimondi (1971) — pe 12. De la lucrarea de sinteză a lui Pelc și colab. (1971), de asemenea se singularizează seria largă, cu date noi deosebite, a lui

Carmel și colab. (1977). Nici un autor nu remarcă afectarea preponderentă a vreunui sex.

Tabloul clinic al malformației în perioada de stare constă, cel mai adesea, în sindrom de hipertensiune intracraniană și fenomene neurologice de fosă cerebrală posterioară. Mult mai rar, tabloul clinic este cel al unei hidrocefalii congenitale sau al unei encefalopatii grave.

Fig. 22 — Prezentare schematică a malformației Dandy-Walker:

1 — deplasarea superioară cu inerție înaltă a tentoriului; 2 — compresiunea marcată a cerebelului.



Examenul obiectiv poate evidenția o deformare dolicocefalică a craniului sau proeminența regiunii occipitale (evocatoare pentru diagnostic).

Sindromul de hipertensiune craniană (HIC) este datorit hidrocefaliei obstructive, progresive, care se manifestă brusc, în momentul decompensării, prin cefalee intensă în crize, vărsături, edem papilar. Decompensarea survine tardiv față de naștere (la câteva luni până la câțiva ani), datorită posibilităților de adaptare a cutiei craniene la sugar și copilul mic.

Sindromul neurologic de fosă cerebrală posterioară este datorit tocmai compresiunii structurilor nervoase de linie mediană (ventriculul IV, vermisul) și a emisferelor cerebeloase de către formațiunea chistică. În aceste condiții apar fenomene de suferință a structurilor arhe- și neo-cerebeloase. Aspectul clinic este cel al unei neoformațiuni de fosă cerebrală posterioară. Carmel și colab. (1977) sintetizează, pe cele 18 cazuri studiate, simptomele principale, care, în ordinea frecvenței, sînt: hidrocefalie cu fenomene de HIC, regres psihic, semne cerebeloase, parapareză și hemipareză spastică, modificări oftalmoscopice de tip edem papilar până la atrofie optică. Forma clinică prezentată este cea înțil-

nită la sugar și copilul mic. După Hemmer (1958) pot fi individualizate două forme clinice, în funcție de vîrstă: sugar — copil mic și adult.

Diagnosticul clinic este, în cele mai multe cazuri, fie de hidrocefalie obstructivă decompensată (datorită fenomenelor de HIC și lărgirii perimetrului cranian), fie de neoformațiune de fosă cerebrală posterioară.

Examen paraclinice. Matson (1969) insistă asupra transiluminării craniene în regiunea fosei posterioare. Această metodă simplă, nenocivă, poate preciza diagnosticul de malformație Dandy-Walker. Metodele de elecție rămînt însă *investigațiile radiologice*.

Radiografia craniană simplă aduce date importante pentru diagnostic. Deformările cutiei craniene, inconstante, sînt reprezentate de: creșterea diametrului antero-posterior și proeminența regiunii occipitale la nivelul fosei posterioare; disjunția suturilor (mai ales lombdoidă) și dehiscența fontanelor. Un semn major este poziția înaltă a șanțului sinusului lateral, dar acest semn apare după vîrsta de 15 luni.

Ventriculografia gazoasă vizualizează dilatația ventriculului IV, care ocupă fosa posterioară.

Angiografia vertebrală evidențiază deplasarea în sus a unor artere (cerebrale posterioare și cerebeloase); astfel, pe clișeele de profil se constată deplasarea în sus a arterelor cerebrală posterioară și cerebeloasă superioară și dislocarea marcată, craniol convexă, a arterei cerebeloase postero-inferioare, care este caracteristică (Raimondi și colab. 1969; Wolpert și colab. 1970). Torre și colab. (1973) insistă asupra diagnosticării angiografice a malformației Dandy-Walker pe baza modificărilor de traiect al arterei cerebeloase postero-inferioare, cu ramura sa vermiană, și pe baza aspectului venei vermiene inferioare (fig. 23). Acești autori constată că ramurile arteriale și venoase vermiene sînt absente, aspect patognomonic pentru această malformație.

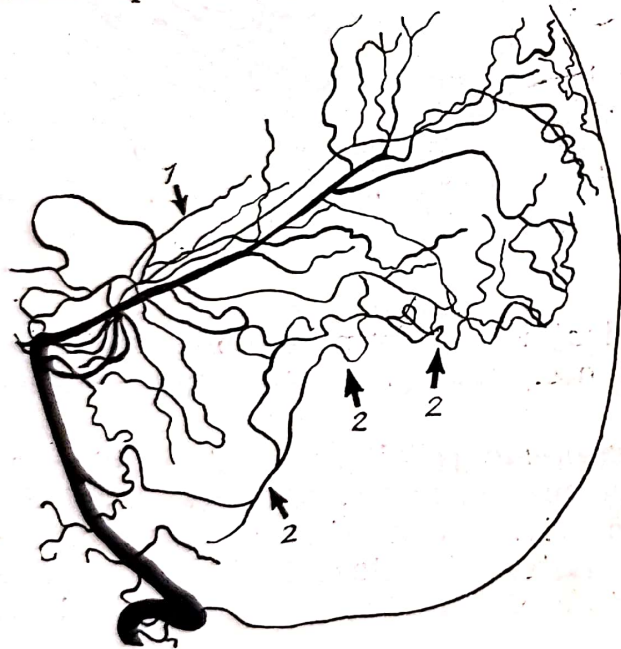


Fig. 23 — Aspectul angiografiei vertebrale în malformația Dandy-Walker (schemă a imaginii de profil):

1 — ridicarea arterelor; 2 — dispunerea chistului malformativ, cu atrofie cerebeloasă.

Tomografia computerizată (CT) are o valoare diagnostică majoră în malformația Dandy-Walker, demonstrînd dilatația chistică a fosei posterioare (Carmel și colab., 1977). Întrucît această investigație este inofensivă și cu valoare informațională

mare, pledăm pentru folosirea tomografiei computerizate în diagnosticul sindromului Dandy-Walker la copilul mic, la care investigațiile radiologice sînt deosebit de nocive.

Prognosticul acestei afecțiuni este grav, datorită suferinței formațiunilor nervoase ale fosei cerebrale posterioare. De multe ori acești

pacienți sînt aduși cu fenomene intense de HIC, necesitînd drenarea urgentă a lichidului cefalorahidian.

Tratamentul malformației Dandy-Walker este chirurgical și are drept obiectiv derivarea lichidului cefalorahidian din ventriculul IV, la fel ca în hidrocefalie. Se folosesc două metode de abordare operatorie:

Prima metodă constă în craniectomie suboccipitală, deschiderea chistului malformativ, rezecția pereților și decompresiunea formațiunilor fosei cerebrale posterioare. Arseni și colab. (1974) indică abordul direct în toate cazurile, cu atît mai mult, cu cît malformația Dandy-Walker constituie de fapt o descoperire operatorie, diagnosticul preoperator fiind, în toate cazurile, de proces expansiv de fosă cerebrală posterioară. Dezavantajul metodei constă în efectuarea unei operații șocante la sugar și copilul mic și în posibilitatea apariției unui meningocel postoperator, cu expansiune marcată în fosa cerebrală posterioară, care necesită o reintervenție de drenaj ventriculo-cardiac.

A doua metodă, susținută la ora actuală de majoritatea autorilor, constă în drenarea ventriculo-cardiacă sau ventriculo-peritoneală a LCR, după diagnosticarea sigură a malformației. În această situație investigațiile paraclinice au o valoare informațională crescută. Avantajul metodei rezidă într-o intervenție chirurgicală relativ simplă, cu decompresie lichidiană treptată, lentă. Superioritatea drenajelor interne este relevată și de prognosticul intelectual favorabil al acestor pacienți. De asemenea, s-a mai încercat asocierea drenajului chistului propriu-zis. Carmel și colab. (1977) au aplicat ambele procedee, constatînd că rezultatele cele mai bune au fost obținute prin procedeele de drenaj. Mortalitatea imediată și tardivă a seriei de 18 cazuri a acestor autori este de 27%, procent care ilustrează gravitatea afecțiunii.

1.2.2. ALTE MALFORMAȚII ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Acest grup larg de malformații sînt datorite unor defecte de dezvoltare, în afara tulburărilor de închidere (disrafice) a tubului neural.

1.2.2.1. AGENEZIA DE SEPT PELUCID

Septul pelucid este o formațiune interemisferică în plan sagital, întinzîndu-se între corpul calos (deasupra lui), trigon (dedesubt) și comisura anterioară (anterior). El desparte ventriculii laterali în două formațiuni distincte, care comunică doar prin găurile Monro. Absența septului pelucid are drept consecință o comunicare largă între ventriculii laterali, care poate fi totală sau parțială.

Primul caz de agenezie de sept pelucid a fost diagnosticat *intra vitam* de Davidoff și Dyke, în 1935, la o femeie de 26 de ani, cu ajutorul unei pneumoencefalografii. Necunoscînd cazul amintit, radiologii români Sfințescu și Mihăilescu au publicat, în 1936, cea dintîi observație diagnosticată *intra vitam* în Europa, pe care o prezentaseră la Societatea franceză de radiologie din Paris. Este vorba de o fată, de

17 ani, cu un intelect normal, prezentînd crize de epilepsie generalizată de la vîrsta de 16 ani și la care pneumoencefalografia a evidențiat aspectul tipic de absență a septului pelucid.

Cazurile de absență a septului pelucid fără alte malformații ale sistemului nervos sînt rare.

Incidența variază între 1/2 500 de pneumoencefalografii, după Davidoff și Dyke (1935), și 1/5 000, după Vinken și Strakee-Kvijer (1957). În seria Clinicii de neurochirurgie din București, frecvența este de 1/1 800 de pneumoencefalografii.

Agenezia de sept pelucid apare mai frecvent asociată cu alte malformații ale sistemului nervos central, ca: agenezia de corp calos, craniul lacunar, *spina bifida*, displazia tractului optic, agenezia tractului olfactiv și agiria (Durand și Zonin, 1955; De Morsier, 1956; Madonick și colab. 1964). De asemenea, ea se poate asocia cu un chist intracerebral sau subarahnoidian (fig. 24). Aceste asocieri malformative fac dovada originii ei congenitale, ca expresie a unui defect de dezvoltare generală a creierului, putînd fi și o manifestare disrafică. S-a descris și absența de origine traumatică a septului pelucid. Malformația este de cele mai multe ori *asimptomatică*, fiind descoperită întîmplător, la pneumoencefalografie, sau constituind o surpriză necropsică. Agenezia

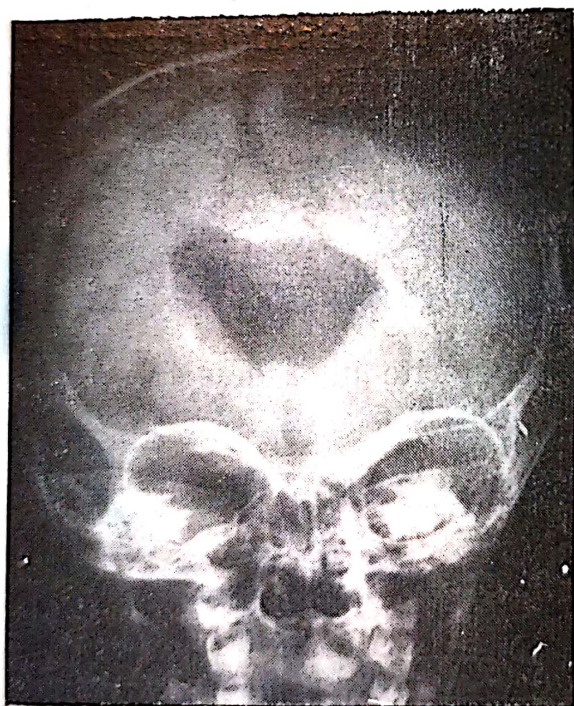


Fig. 24 — Agenezie de sept pelucid cu chist subarahnoidian parietal drept, evidențiată prin pneumoencefalografie.

de sept pelucid nu are expresie clinică prin ea însăși. Simptomatologia sa este dată de alte malformații congenitale sau afecțiuni concomitente, de natură foarte diferită, fără vreo legătură cu absența septului pelucid. Printre aspectele clinice cele mai frecvente în cadrul cărora a fost semnalată și agenezia de sept pelucid se numără epilepsia, mai ales generalizată sau psiho-motorie, și tulburările mintale.

Diagnosticul poate fi pus numai în baza pneumoencefalografiei, care evidențiază pe proiecția de față ventriculii laterali formînd împreună o singură cavitate. Pe radiografia de profil, aspectul nu este deosebit de cel normal. Deseori, pneumoencefalografia evidențiază și o hidrocefalie internă concomitentă, care nu constituie efectul ageneziei de sept pelucid, ci expresia unei hidrocefalii pasive datorite atrofiei corticale.

Agenezia de sept pelucid *nu are un tratament propriu-zis*. Se indică tratamentul manifestării clinice care l-a determinat pe pacient să se prezinte la medic și care a dus la indicația de pneumoencefalografie.

1.2.2.2. AGENEZIA DE CORP CALOS

Agenezia sau hipoplazia de corp calos se caracterizează prin absența parțială sau completă a fibrelor transversale care unesc cele două emisfere cerebrale. În cele mai multe cazuri persistă un burelet longitudinal pe fața internă a fiecărei emisfere. Locul defectului este de obicei ocupat fie de o tumoare — în special lipom —, fie de un chist arahnoidian (Zingesser și colab., 1964). Malformația se datorește unei tulburări de dezvoltare apărute înainte de sfârșitul lunii a IV-a de viață intrauterină. Etiologia este necunoscută. Au fost semnalate și cazuri familiale, cu transmitere recesivă, legată de sex.

Frecvența ageneziei de corp calos este, după Gerlach și colab. (1967), de 2—3/1 000 de pneumoencefalografii. În Clinica de neurochirurgie din București a fost întâlnită mult mai rar, aproximativ 1/10 000 de pneumoencefalografii. Agenezia de corp calos este o manifestare de disgenezie a structurilor telencefalice de linie mediană; prezența concomitentă și a altor malformații este explicată prin embriogeneza lor comună (Loeser și Alvord, 1968).

Etiopatologie. Gerlach și colab. (1967) consideră că agenezia de corp calos poate fi determinată de următoarele condiții etiopatogenice:

— *tulburările disrafice*, prin defectul de închidere în teritoriul neuroporului anterior și al lamei terminale primitive, determină inevitabil agenezia de corp calos și a celorlalte două comisuri telencefalice, comisura anterioară și comisura fornix, toate trei dezvoltându-se în apropiere una de alta. Dezvoltarea corpului calos începe din luna a III-a în direcție frontal-occipitală. De aceea, în ageneziile parțiale de corp calos, lipsesc întotdeauna părțile sale posterioare;

— *malformații grave ale dezvoltării creierului*, când elementele nervoase lipsesc în totalitate;

— *distrucții tisulare intrauterine sau postnatale*, în special prin leziuni vasculare în teritoriul arterei cerebrale anterioare.

Loeser și Alvord (1968), pe baza a 12 cazuri de agenezie de corp calos, apreciază că trebuie remarcate: a) dilatația constantă a porțiunii dorsale a ventriculului III; b) prezența sau absența, în grade diferite, a comisurilor anterioară și hipocampică; c) coexistența frecventă și a altor anomalii în diferite zone ale sistemului nervos (fără legătură cu agenezia de corp calos); d) tabloul clinic nespecific, datorat de obicei anomaliilor asociate.

Agenezia de corp calos poate fi însoțită de o serie de alte *disgenezii*, ca de exemplu absența septului pelucid (fig. 25), dezvoltarea incompletă a lui *gyrus cinguli* sau situarea lui în profunzime, precum și de alte malformații însoțitoare, ca micro- sau poligiria, microcefalia, hidrocefalia, atrofia optică, hipertelorismul.

Tabloul clinic este necaracteristic. Agenezia de corp calos este asimptomatică prin ea însăși; simptomatologia clinică, atunci când apare, se datorește asocierii sale frecvente cu alte malformații — ca de exemplu cele ale vaselor cerebrale (Gracia-Chavez și Moosy, 1965), lipomul corpului calos etc. — și nu are nimic caracteristic.

Prezența unei debilități mintale în majoritatea cazurilor face încă și mai dificil examenul neurologic. Totuși, semnele clinice cel mai frec-

vent întâlnite sînt: a) convulsiile (60% din cazuri, după Perelman — 1977), generalizate sau sub formă de „spasme în flexie” cu hipsaritmie, care se întîlnesc mai ales la sugar și copilul mic, dar care au fost întîlnite și la adolescent; b) hidrocefalia, semn foarte frecvent la sugar, și mult mai rar microcefalia; c) dismorfismul facial, sub forma prezenței



Fig. 25 — Agenezie de corp calos însoțită de absența septului pelucid. Hidrocefalie, cu ventriculii laterali formînd o singură cavitate printr-o comunicare largă între ei; marginile dorsale ale ventriculilor laterali sînt angulate și distanțate între ele (pneumoencefalografie).

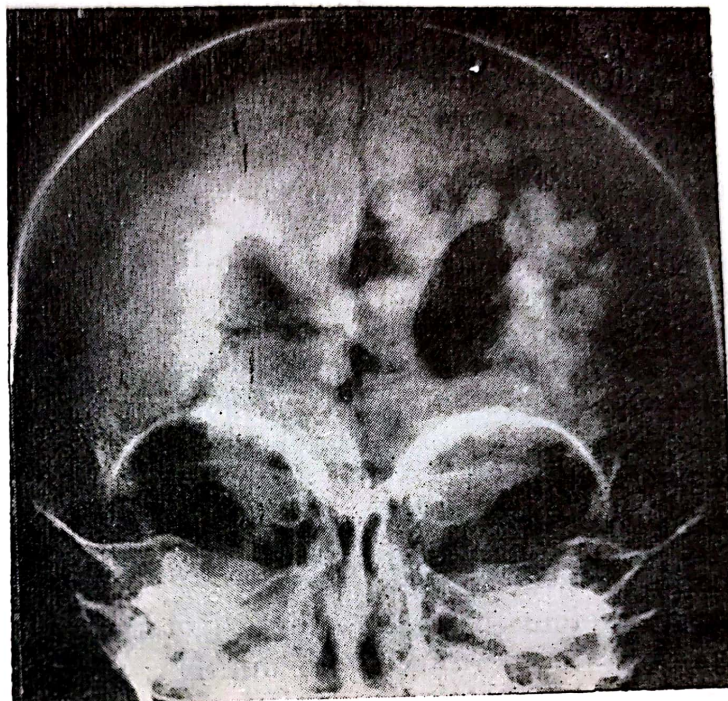
unei creste frontale mediane asociate cu hipertelorism; d) variatele malformații oculare; e) hemi- sau diplegia; f) sindromul atetozic. Uneori agenezia de corp calos rămîne asimptomatică toată viața, fiind o descoperire necropsică (Ford, 1960). Deficitul funcțional care rezultă din această malformație presupune un defect de transmitere de informații dintr-o emisferă în cealaltă, care s-ar manifesta ca o tulburare de sinergie a ambelor emisfere, dar care nu se observă clinic. La un băiat în vîrstă de 14 ani, la care agenezia de corp calos s-a diagnosticat pneumoencefalografic, Solurch și colab. (1965) au demonstrat un transfer emisferic redus. Deci, se pare că agenezia de corp calos poate fi detectată clinic cu teste destinate transferului emisferic, cu condiția ca deficitul intelectual să fie minime, ceea ce nu se constată de obicei. Deficitul intelectual sînt foarte adesea prezente și evidențiate prin diferite teste obiective, datorită leziunilor cerebrale difuze concomitente.

Lorber (1962) descrie chiar sindromul ageneziei de corp calos, alcătuit din ventriculi laterali „în fluture”, hidrocefalie, epilepsie și întîrziere mentală (fig. 26).

Agenezia de corp calos poate să reprezinte unul dintre elementele componente ale unor sindroame bine individualizate. Astfel, ea este parte componentă a *sindromului Aicardi* (care asociază spasme în flexie cu hipsaritmie tipică sau atipică, lacune corio-retiniene multiple, age-

nezie corpului calos), a *sindromului Shapiro* (agenezie de corp calos, hipotermie spontană recidivantă și, uneori, diabet insipid), a *sindromului Apert* (acrocefalosindactilie), a *sindromului Dandy-Walker*. De asemenea, agenezia de corp calos a fost menționată frecvent în *triso-miile 13—15 sau 17—18*.

Fig. 26 — Agenezie de corp calos asociată cu hidrocefalie internă predominant posterioară, cu divergența ventriculilor laterali și extinderea dorsală a ventriculului III între ventriculii laterali: aspect „în fluture” (pneumoencefalografie).



Investigații paraclinice. Pneumoencefalografia arată un aspect ventricular tipic de hidrocefalie „în fluture”. Davidoff și Dyke (1934) au atras atenția pentru prima oară asupra caracteristicilor tipice ale ventriculilor în agenezia de corp calos, iar Carpenter și Druckemiller (1953) au individualizat cinci detalii ale ventriculogramei: 1) dilatația ventriculului III și extinderea lui dorsală între ventriculii laterali; 2) mărirea distanței (diastază) dintre ventriculii laterali; 3) dilatația coarnelor posterioare ale ventriculilor laterali; 4) angulația marginilor dorsale ale ventriculilor laterali; 5) marginile mediale concave ale ventriculilor laterali. La acestea, Decker (1960) adaugă absența cisternei pericaloase. Angiografia carotidiană, caracteristică, arată absența curburii arterei cerebrale anterioare, respectiv a arterei pericaloase, pe clișeele de profil din jurul părții anterioare a corpului calos. Artera cerebrală anterioară și artera pericaloasă, însoțind corpul calos, au un traiect asemănător corpului calos în partea anterioară; absența corpului calos duce la dispariția curburii anterioare a acestor vase, constituind o dovadă a existenței malformației.

Prognostic. Agenezia de corp calos are, prin ea însăși, un prognostic vital favorabil, care este însă dependent de malformațiile însoțitoare, de tendința de creștere a eventualelor tumori concomitente și de precocitatea instituirii tratamentului. Același lucru este valabil și pentru prognosticul funcțional, de asemenea dependent de disgeneziile concomitente.

Tratament. Nu există un tratament propriu-zis al ageneziei de corp calos, ci numai un tratament simptomatic al crizelor de epilepsie, al hidrocefaliei la sugar și al deficitelor motorii spastice prin eventuale intervenții ortopedice și fizioterapice.

1.2.2.3. LIPOMUL DE CORP CALOS

Lipomul de corp calos este o tumoare congenitală, care umple spațiul liber prin absența corpului calos (Weickman, 1955), dezvoltându-se din *pia mater*, respectiv meningele primitiv (Ehni și Adson, 1954). El apare mai ales în formele disrafice ale ageneziei de corp calos, dar, excepțional, s-a întâlnit și în absența acestei malformații.

Frecvența mică a lipomului de corp calos este reflectată în numărul redus de cazuri publicate. Mullen și Hannan (1950) adună din literatură 37 de cazuri din 110 lipoame verificate ale sistemului nervos central. În Clinica de neurochirurgie din București, în perioada 1935—1971 a fost semnalat doar un singur caz (Arseni și Maretsis, 1972). Dimensiunile tumorii sînt variabile, putînd ajunge pînă la ceea a unui ou de găină sau chiar a unei lămii. Lipomul de corp calos este de obicei slab vascularizat; el este înconjurat, mai ales la periferie, de o rețea vasculară mai evidentă, uneori chiar cu formațiuni angiomatoase. Tumora prezintă, în majoritatea cazurilor, o calcifiere periferică, evidentă radiologic.

Simptomatologia lipomului de corp calos este reprezentată de triada: crize comițiale + debilitate mintală + calcifiere peritumorală intracraniană. Simptomatologia clinică este deci nespecifică, în schimb tabloul radiologic este patognomonic (Olivecrona, 1967). În ceea ce privește crizele comițiale care însoțesc lipoamele de corp calos, aproape toți autorii consemnează apariția lor precoce, din primii ani de viață (Ehni și Adson, 1945; Olivecrona, 1967; Ketz, 1956; Arseni și Maretsis, 1972). Există însă și cazuri asimptomatice, care se descoperă în mod incidental, radiologic sau necropsic (Ehni și Adson, 1945).

Diagnosticul se poate stabili numai cu ajutorul examenelor paraclinice: radiografia simplă, dacă tumoarea este calcifiată, sau pneumoencefalografia. Radiografia simplă a craniului reprezintă una dintre rarele imagini patognomonice ale patologiei cranioencefalice. Pe incidența frontală apare o imagine opacă, de intensitate medie (datorită faptului că țesutul adipos este mai opac la raze decît restul creierului), cu forma unei cupe de cărți de joc, cu conturul delimitat de o linie fină de calcifiere. Incidența de profil, mai puțin tipică, permite totuși evidențierea caracterelor esențiale, și anume: opacitate medie, cu calcifieri marginale și localizare corespunzînd corpului calos. Cînd lipomul de corp calos este suficient de mare, ventriculii laterali apar mult îndepărtați unul de altul la pneumoencefalografie sau ventriculografie, cu fața medială concavă, iar ventriculul III are limita dorsală deplasată în jos (fig. 27). Ventriculii laterali pot apărea dilatați cînd se asociază obstrucția orificiilor Monro.

Talairach și colab. (1951) subliniază un element nou în semiologia radiologică a lipomului de corp calos, și anume studiul angiografic, care arată că vasele mari — printre care artera cerebrală anterioară — tra-

versează lipomul fără să devieze, această particularitate angiografică constituind semnul principal pentru diferențierea de alte tumori ale corpului calos.

Evoluția este foarte îndelungată; tumoare benignă, lipomul de corp calos are un potențial de creștere extrem de redus, încît nu periclitează practic viața bolnavului decît în cazurile în care obstruează orificiile Monro.



Fig. 27 — Lipom de corp calos cu contur calcifiat „în coajă de ou” (pneumoencefalografie; incidență frontală).

Tentativele de extirpare chirurgicală a lipomului de corp calos s-au soldat cu insucces, datorită dificultăților determinate de vascularizația abundentă peritumorală derivată din arterele cerebrale anterioare și aderenței tumorii la peretele ventriculului III. În cazul cînd se asociază semne de HIC, se încearcă explorarea prin biopsie și, eventual, o intervenție de drenaj al LCR. Cînd nu sînt semne de HIC, intervenția are doar scop explorator, biopsic.

Tratamentul este simptomatic și se adresează, în special, crizelor de epilepsie și constă în medicație anticonvulsivantă.

1.2.2.4. CRANIOPAGUSUL

Craniopagusul sau cefalopagusul este o malformație dublă, simetrică, formată prin unirea extremităților cefalice ale unor gemeni cu dezvoltare individuală concomitentă. Planul de simetrie poate fi orizontal, vertical sau orizontal-vertical (unul orizontal, altul vertical), după cum sudura gemenilor este anterioară, posterioară sau apicală, respectiv în vertex. Locurile de unire a indivizilor componenți ai malformației pot fi identice sau diferite. În funcție de regiunea de unire, deosebim craniopagus frontal, occipital, apical, fronto-occipital, parieto-occipital etc. De aici rezultă că indivizii ce compun malformația pot avea poziții diferite unul față de altul; astfel, ei pot sta față în față, față la spate sau pot fi unul în continuarea celuilalt (craniopagus apical).

Frecvența malformației este, după Baldwin și Dekaban (1968), de aproximativ 1/2—3 milioane de nașteri, dar foarte puțini dintre acești gemeni sînt viabili. Viabilitatea redusă a craniopagusului este determinată nu numai de leziunile grave malformate sau de suferința intra-partum, ci și de dificultatea condițiilor de îngrijire speciale. Din punct de vedere practic, problema cea mai importantă este stabilirea elementelor comune celor doi indivizi care alcătuiesc craniopagusul. Legătura dintre gemeni poate interesa numai părțile moi ale capului (tegumentele), sau tegumentele și oasele craniului, sau meningele, unele vase cerebrale importante și sinusuri venoase și chiar substanța cerebrală, ceea ce duce la o interdependență vitală a gemenilor uniți. De aceea, prima măsură terapeutică este angiografia cerebrală completă, care vizualizează vascularizația arterială și venoasă a creierului, circulația fiecărui segment cerebral al indivizilor componenți și a craniopagusului în ansamblu, spațiile lichidiene interne și totodată precizează părțile cerebrale comune, adică unice. Elucidarea acestora determină conduita ulterioară privind intervenția operatorie. Indicația pentru separarea chirurgicală intră însă în discuție numai în cazul cînd, în baza unor examene concludente, există perspectiva de supraviețuire măcar a unuia dintre gemeni. Efectuarea manevrelor de investigație, care nu sînt tocmai inofensive, presupune ca starea generală a indivizilor componenți ai craniopagusului să fie suficient de bună.

Separarea chirurgicală. Pe baza experienței neurochirurgicale reduse de pînă acum, separarea chirurgicală a craniopagusului rămîne o intervenție periculoasă. Pînă în anul 1969, din 8 încercări de separare chirurgicală efectuate de Cameron (1928), Leiter (1932), Barbosa (1949), Grossman și colab. (1953), Voris și colab. (1957), O'Connel (1962) (2 cazuri) și Baldwin și Dekaban (1958, 1965), deci din 16 indivizi rezultați din separare, au supraviețuit doar 7, dintre care doar 3 sau 4 fără sechele.

Prognosticul după o separare chirurgicală cu succes deplin la gemenii craniopagus depinde de:

a) *Fuziunea cerebrală.* În cazul cînd substanța cerebrală comună sau malformațiile asociate sînt importante, în special cînd ventriculii cerebrali sînt comuni, șansele de supraviețuire și de dezvoltare normală sînt mici. Prognosticul pentru o vindecare satisfăcătoare este mai bun în cazurile cînd substanța cerebrală comună este redusă; sechelele, obligatorii, sînt reprezentate de unele funcții deficitare — depinzînd de regiunea interesată — sau de crizele de epilepsie.

b) *Vasele sanguine intracraniene comune.* Prezența unui sistem sanguin de aport și drenaj comun (artere mari sau sinusuri durale) agravează foarte mult prognosticul: astfel unul dintre gemenii raportați de Grossman și colab. (1953) a murit după ce drenajul venos dural comun a fost sacrificat.

c) *Defectele meningiene.*

d) *Sediul și dimensiunea unirii osoase.*

e) *Starea generală a sugarilor, îndeosebi asocierea altor malformații congenitale.*

f) *Vîrsta la care se execută separarea.*

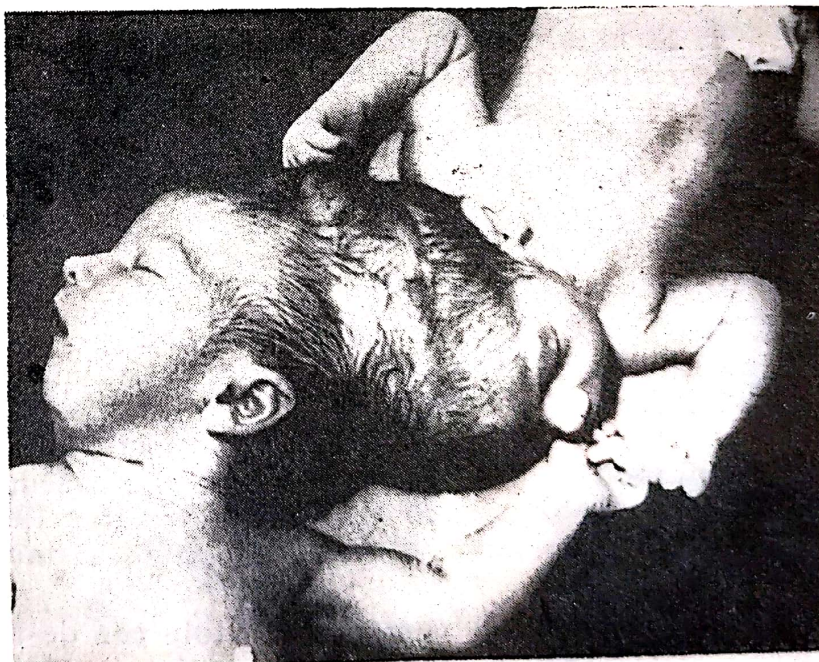
g) *Prezența complicațiilor* (de exemplu fistulă LCR sau tulburări circulatorii localizate).

h) *Tipul de acoperire a durei mater, a craniului și a pielii.*

Acoperirea defectelor scalpului, ale craniului și ale durei mater, ivite prin separarea gemenilor. De obicei este necesară o intervenție în mai mulți timpi, mai ales pentru rezolvarea defectelor cutanate și osoase, care comportă un tratament îndelungat. Cazurile de supraviețuire după despărțirea chirurgicală sînt tocmai cele care au avut în primul rînd o situație anatomică favorabilă. Dealtfel, la primul caz de separare chirurgicală reușită, cu supraviețuirea ambilor gemeni, descris în literatură de Voris și colab. (1957), cei doi creieri erau despărțiți de *dura mater* intactă. Nu există o tehnică operatorie specială, procedeele adaptîndu-se în funcție de fiecare caz în parte, cu respectarea următoarelor principii intraoperatorii: menajarea, pe cît posibil, a creierului; evitarea tulburărilor de circulație cerebrală; acoperirea defectelor ivite prin separare.

Baldwin și Dekaban (1965) recomandă ca vîrstă optimă pentru separarea chirurgicală pe cea de 3—6 luni, cînd sugarii sînt suficient de viguroși și funcțiile metabolice stabilizate pentru a suporta intervenția. În Clinica de neurochirurgie din București, în perioada 1935—1977, a fost internat în cursul anului 1968 un craniopagus apical parieto-occipital, unirea gemenilor fiind predominant parietală la unul și predominant occipitală la celălalt, cu plan de simetrie orizontal-vertical (fig. 28).

Fig. 28 — Craniopagus parieto-occipital cu plan de simetrie orizontal-vertical.



Intervenția neurochirurgicală nu s-a putut efectua, întrucît indivizii ce alcătuiau craniopagusul au prezentat o stare de malnutriție progresivă, asociată cu un dezechilibru hidro-electrolitic sever. Tentativa de angiografie a dus la decesul indivizilor componenți ai malformației la vîrsta de 6 săptămîni.

1.2.2.5. STENOZA DE APEDUCT

Această malformație congenitală realizează un obstacol al circulației LCR la nivelul apeductului Sylvius, avînd drept consecință dezvoltarea unei hidrocefalii interne obstructive. Această porțiune de 11 mm lungime și 0,9 mm diametru este considerată de Matson (1969) drept una dintre cele mai vulnerabile porțiuni ale organismului uman, căci prin acest canal strîmt are loc scurgerea normală a LCR.

Incidența acestei malformații este foarte variabilă de la un autor la altul. Astfel, după Russell (1949), 99% din hidrocefaliile interne au drept cauză stenoza de apeduct. Mai recent, Elvidge (1966) arată că 29,5% din hidrocefaliile interne congenitale sînt datorate stenozelor de apeduct, iar Carrier (1969) constată că 31,5% din totalul hidrocefaliilor interne studiate au aceeași cauză. Oricum, toți autorii remarcă ponderea mare a blocajelor circulației LCR în producerea hidrocefaliei interne congenitale netumorale (peste 90%, după Carrier — 1969), iar în cadrul acestor blocaje, cele situate la nivelul apeductului Sylvius au o preponderență deosebită. Remarcăm cu această ocazie statistica prezentată de Till (1975), care, la un număr de 111 hidrocefalii la sugar, constată 37 de cazuri cu stenoză de apeduct verificată, deci o proporție de 33,3%.

Pe baza unui studiu riguros asupra stenozelor de apeduct, Russell (1949) relevă importanța acestui obstacol în generarea hidrocefaliei interne și individualizează în cadrul acestei malformații *trei forme anatomice*: stenozele propriu-zise de apeduct, bifurcarea apeductului în ramuri închise, malformațiile septale ale apeductului. Această delimitare este folosită și în prezent, practic fără modificări (Carrier, 1969).

1. *Stenozele propriu-zise de apeduct* sînt caracterizate de Russell (1949) printr-o alipire a pereților apeductului, fără vreo leziune inflamatorie concomitentă (glioză periapeductală). Existența unor cazuri ereditofamiliale pledează pentru originea congenitală a stenozării (Bickers și Adams, 1949). În această direcție Matson (1969) pledează chiar pentru o transmitere genetică de tip recesiv, legat de sex, afectînd doar băieții.

2. *Bifurcarea apeductului în ramuri închise (forking* — după Russell, 1949). Histologic, pe secțiuni seriate, se constată că apeductul este format din două sau mai multe canale, situate grupat, ventral și dorsal și unite în porțiunea cranială. Posibilitățile de ramificare a canalelor sînt multiple, dar rămîn practic nefuncționale. Absența proceselor de glioză inflamatorie în jurul bifurcațiilor apeductului pledează pentru natura lor malformativă (Beckett și colab., 1950); frecvent bifurcarea apeductului este asociată cu *spina bifida* și malformația Arnold-Chiari (Carrier, 1969).

3. *Malformațiile septale* constituie cea de-a treia categorie de obliterări apeductale — consecință a unei tulburări în dezvoltarea embrionară (Gökalp și Tascioglu, 1977). Obliterarea apeductului, constatată cel mai frecvent la extremitatea sa caudală, este realizată de o formațiune nevroglică. Această malformație congenitală este descoperită tardiv, în jurul vîrstei de 16 ani, datorită unei perforații punctiforme a septului ce permite o compensare parțială (Paine și Kissonock, 1955). Și această anomalie se asociază frecvent cu alte malformații congenitale ca: siringo-

mielia, *spina bifida*, malformații vasculare (Turnbull și Drake, 1966). Malformațiile septale, recunoscute de către toți autorii, sînt destul de rare, fiind raportate în literatură cu totul incidental (Gökalp și Tascioglu, 1977).

În toate cele 3 forme anatomice de stenoză de apeduct descrise, Russell (1949) insistă asupra absenței oricărei reacții inflamatorii gliale periapeductale. Dealtfel, o serie de autori (Feld, 1957; Carrier, 1969) au remarcat prezența, alături de stenozele apeductale primare congenitale, a unor stenozes secundare multiple, cu glioza periependimară evidentă. Producerea unei glioze la nivelul apeductului Sylvius, de origine tumorală sau inflamatorie, realizează o ocluzie progresivă cu hidrocefalie obstructivă. Fenomenele de hidrocefalie secundară se instalează progresiv sau brusc, la orice vîrstă, mai frecvent la pubertate sau adolescență (Matson, 1969). Carrier (1969), adăugînd la numărul stenozelor de apeduct primare pe cele secundare, ajunge la concluzia că hidrocefaliile interne sînt produse, în 54,30% din cazuri, de blocajele apeductale.

Tabloul clinic este dominat de simptomele hidrocefaliei interne obstructive, deosebit de evidente la copil. Stenoza de apeduct poate fi *completă* sau *incompletă*.

Stenoza completă determină constituirea hidrocefaliei încă din timpul vieții fetale, care se manifestă prin distocie la naștere sau chiar moartea fătului (Chattha și Delong, 1975). Alteori, stenoza completă de apeduct determină o hidrocefalie marcată, instalată imediat după naștere și rapid progresivă.

Cînd *stenoza* de apeduct este *incompletă*, fenomenele clinice ale hidrocefaliei se instalează mai tardiv, în primele luni, ani sau chiar la pubertate, declanșate fiind de cele mai multe ori de un factor supradăugat (traumatism, infecție, tratament hormonal), care rupe echilibrul precar al circulației LCR. Fenomenele clinice ale hidrocefaliei obstructive (cefalee, vărsături, edem papilar, ataxie) necesită o intervenție de urgență. Semnele neurologice ale stenozei de apeduct (Chattha și Delong, 1975) asociază, alături de hidrocefalie, diferite tulburări de motilitate oculară, fapt explicat prin disfuncția formațiunilor periapeductale.

Diagnosticul pozitiv al afecțiunii se precizează prin iodoventriculografie sau, mai nou, prin investigația modernă și nenocivă cu Conray 60 (Gökalp și Tascioglu, 1977). Mai mult, aceste investigații pot preciza și tipul malformativ de stenoză (fig. 29 a, b).

Diagnosticul diferențial va elimina alte cauze de hidrocefalie internă obstructivă de origine malformativă (sindromul Dandy-Walker, malformația Arnold-Chiari etc.), tumorală (tumori de apeduct și de ventricul IV, pinealoame etc.) sau infecțioasă (meningoencefalitele cu reacție inflamatorie periapeductală și arahnoiditele adezive de fosă posterioară).

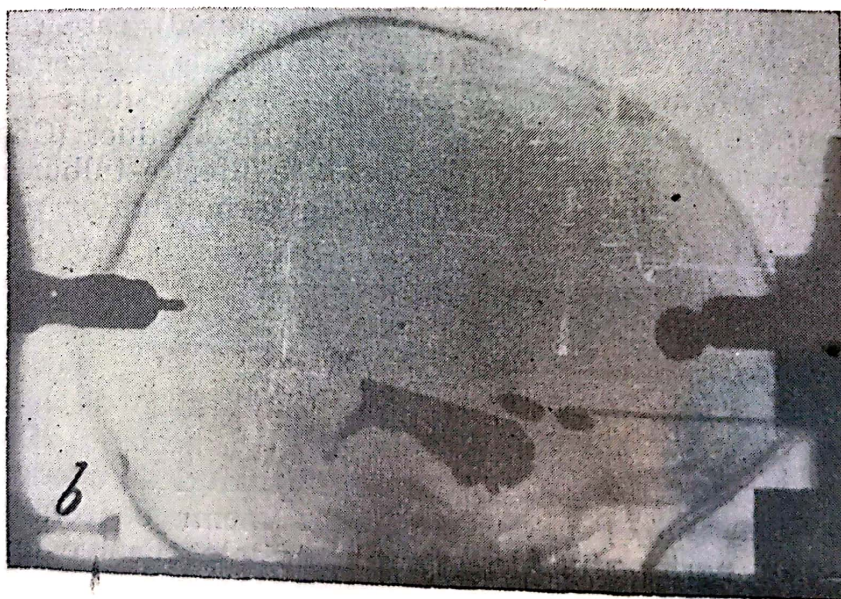
Evoluția este adesea gravă, datorită posibilității de decompensare rapidă a hidroencefaliei interne. Prognosticul afecțiunii a fost mult ameliorat, odată cu introducerea metodelor operatorii de derivație a circulației LCR.

Tratamentul stenozei de apeduct este exclusiv chirurgical. Metodele terapeutice pot fi grupate în două categorii.

— În primul grup sînt cuprinse metodele de *cateterizare directă* a apeductului Sylvius, eventual cu lăsarea pe loc a unui tub de cauciuc (Dandy, 1920), de plastic (Elvidge, 1966), de plastic cu mandren metalic (Leksell, 1949) etc., care se opune proliferării nevroglice. După Elvidge (1966), care a urmărit atent bolnavii operați, procedeul este peri-



Fig. 29 — *a* aspectul clinic al unui copil de 2 ani cu stenoză congenitală de apeduct Sylvius; *b* — iodoventriculografia aceluiași caz: se constată o obstrucție totală la nivelul apeductului Sylvius.



culos (mortalitate 20%). Metoda de cateterizare directă poate fi utilă doar în formele cu malformații septale (Turnbull și Drake, 1966). Alți autori consideră membranele septale ocluzive drept singura indicație a cateterizării apeductului (Gökalp și Tascioglu, 1977). Chiar în aceste condiții, procedeul chirurgical este dificil de efectuat, fiind posibilă lezarea formațiunilor periapeductale.

Al doilea grup de metode terapeutice este reprezentat de operațiile de derivație a LCR. Intervenția chirurgicală de elecție în stenozele de apeduct este ventriculocisternostomia tip Torkildsen (1947), cu rezultate imediate și tardive încurajatoare (Torkildsen, 1969).

Actualmente, se consideră mai eficiente derivațiile de tipul drenajului ventriculo-atrial sau ventriculo-peritoneal. Dealtfel, Balakrishnan și Dinning (1977), urmărind evoluția după diferite tipuri de intervenție chirurgicală pe 36 de cazuri în stenoza de apeduct netumorală, consideră că drenajul ventriculo-atrial este superior tuturor celorlalte metode operatorii.

Pledăm pentru această intervenție, întrucât ventriculocisternostomia tip Torkildsen este mai laborioasă, necesitând derivația LCR din ventriculul lateral în cisterna mare.

1.2.2.6. CHISTURILE INTRACRANIENE ȘI INTRASPINALE CONGENITALE

Chisturile intracraniene și intraspinale sînt cavități cu conținut de lichid cefalorahidian, comunicînd sau nu cu spațiile lichidiene interne sau externe (spațiul subarahnoidian sau sistemul ventricular), deci închise sau deschise. Aceste chisturi, congenitale sau cîștigate, au o etiologie foarte variată, adesea necunoscută. Cele mai frecvente cauze determinante sînt tulburările de dezvoltare, hipoxia, unele infecții, traumatisme sau tulburări circulatorii din viața intrauterină sau care survin postnatal. Termenul de chist în sens strict presupune o cavitate închisă, cu aspect și sediu anormale. Cu toate acestea, termenul de „chist” se folosește și pentru formațiunile deschise, considerat fiind ca cel mai adecvat.

1.2.2.6.1. CHISTURILE INTRACRANIENE

După sediul lor în raport cu creierul și spațiile lichidiene, Gerlach și colab. (1967) împart chisturile intracraniene în: 1) chisturi intracerebrale (porencefalie); 2) chisturi ale spațiilor lichidiene interne (ependimare, ale găurii Monro, ale septului pelucid și ale cavității Verga); 3) chisturi ale spațiilor lichidiene externe (arahnoidiene).

1.2.2.6.1.1. CHISTURILE INTRACEREBRALE

Porencefalia

Termenul a fost introdus de Heschl, în 1859 (cit. de Robinson, 1971), pentru chistul intracerebral congenital, care comunică la suprafața emisferei cerebrale cu spațiul subarahnoidian și în profunzime cu sistemul ventricular, respectiv cu ventriculul lateral. Astăzi, termenul este mai cuprinzător, incluzînd toate chisturile intracerebrale congenitale. Defectul cerebral este cu atît mai important, cu cît intervenția agentului etiologic determinant (anoxie, infecție, traumatism, tulburare metabolică) este mai precoce.

Porencefalia este urmarea unei distrucții a parenchimului cerebral și se prezintă ca o cavitate intraemisferică (foarte rar în ambele emisfere), cu pereții căptușiți de obicei de ependim.

Clinic, porencefalia se manifestă ca o întârziere în dezvoltarea psihomotorie, cu pareze spastice de diferite grade, prezente de la naștere, sau imediat postnatal. Malformația poate avea un caracter staționar sau evolutiv, cu convulsii. Simptomatologia clinică poate fi completată de alte manifestări neurologice, ca pareze oculare și microcefalie. Porence-

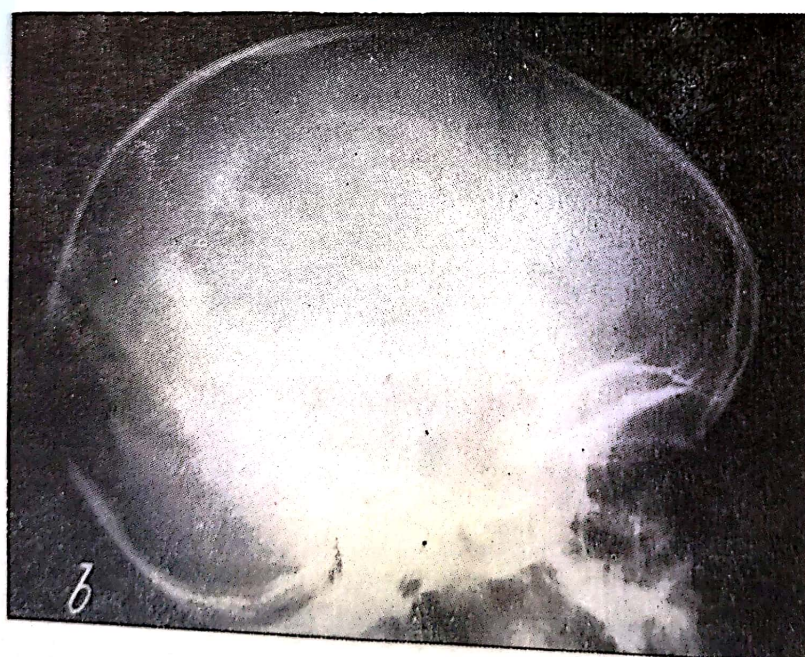


Fig. 30 — Porencefalie evidențiată prin pneumoencefalografie (a — față și b — profil).

falia este frecvent însoțită și de alte malformații congenitale (luxație coxo-femurală, hipertelorism etc.). Anamneza atentă privind sarcina sau travaliul poate decela uneori agentul cauzal (de exemplu un traumatism în timpul sarcinii sau asfixie în timpul nașterii) și explica ta-

bloul clinic, dar nu și leziunea anatomopatologică care stă la bază, adică porencefalia.

Diagnosticul pozitiv al porencefaliei poate fi stabilit numai cu ajutorul pneumoencefalografiei, care evidențiază defectul chistic cerebral, cu hidrocefalie internă unilaterală și rotunjirea formei ventriculului respectiv (fig. 30).

Diagnosticul diferențial include toate formele de paralizie cerebrală infantilă (encefalopatia infantilă). Pneumoencefalografia este examenul hotărâtor pentru confirmarea sau infirmarea porencefaliei ca substrat anatomopatologic al acestora.

Prognosticul depinde de gradul de întârziere psihică, de deficitul motorii asociate, precum și de frecvența convulsiilor, și este în general asemănător prognosticului paraliziei cerebrale infantile.

Tratament. Întrucât este vorba de o afecțiune de cele mai multe ori cu caracter neevolutiv, tratamentul va fi simptomatic, că în toate paralizii infantile, constând în medicație anticonvulsivantă în caz de crize convulsive, fizioterapie, kinetoterapie; eventual este recomandat tratamentul ortopedic pentru corectarea contracturilor musculare și a retractorilor tendinoase. Intervenția chirurgicală intră în discuție doar când convulsiile nu pot fi controlate medicamentos și constă, de obicei, în rezecția de lob sau, eventual, într-o emisferectomie. Trebuie avut în vedere că leziunile cerebrale sînt în marea lor majoritate difuze, în ambele emisfere, și că porencefalia dintr-o emisferă este doar o manifestare chistică mai evidentă de această parte. Numai chisturile intracerebrale postembolie arterială sînt unilaterale.

1.2.2.6.1.2. CHISTURILE SPAȚIILOR LICHIDIENE INTERNE

Chisturile endimare

Sînt formațiuni chistice foarte rare, localizate în pereții ventriculilor laterali sau în apeduct și căptușite cu epiteliu endimar. Localizarea apeductală este cea mai importantă, întrucît obstrucția bruscă a apeductului poate duce la sindrom acut de hipertensiune intracraniană cu exitus. LCR intrachistic poate fi normal sau hiperalbuminos, incolor sau xantocromic.

Chisturile găurii Monro

Sînt foarte rare, au sediul în porțiunea anterioară a ventriculului III și, datorită poziției lor speciale, pot obstrua gaura Monro. Originea lor este necunoscută. Chisturile conțin un lichid vîscos, bogat în albumină, de culoare albicioasă-verzuie și sînt tapisate cu un epiteliu cu celule plate sau cubice; dimensiunea lor variază ca diametru între 0,5 și 2 cm. Obstrucția găurii Monro produce hidrocefalia ventriculului lateral respectiv.

Simptomatologie. Chisturile găurii Monro sînt asimptomatice cît timp circulația LCR este liberă, primele semne clinice instalîndu-se după obstrucție, sub forma unui sindrom de HIC (cefalee, vărsături, modificări ale fundului de ochi); într-un stadiu mai avansat pot apărea crize

de pierderea cunoștinței și deficite motorii la membrele inferioare. Nu există un tablou simptomatic caracteristic.

Diagnosticul exact este aproape imposibil. Ventriculografia poate decela obstrucția găurii Monroe, lipsa de comunicare a ventriculilor laterali între ei și cu ventriculul III, hidrocefalia ventriculilor laterali, adesea inegală, precum și un defect de umplere a părții anterioare a ventriculului III, deci aspect de tumoare de ventricul III în treimea anterioară. Diagnosticul diferențial se face, în baza ventriculografiei, cu tumorile nucleilor bazali și cu tumorile din regiunea hipotalamică.

Prognostic. Obstrucția bruscă a găurii Monroe poate determina sindrom acut de HIC, cu exitus.

Tratament. Sindromul acut de HIC provocat de obstrucția găurii Monroe are indicație operatorie absolută. Tehnica operatorie constă în abordarea directă a tumorii prin volet frontal, de obicei drept, cu incizia lobului frontal și pătrundere în cornul frontal dilatat al ventriculului lateral. Prin gaura Monroe apare chistul, care este puncționat și apoi rezecat.

Chisturile septului pelucid

Cunoscute și sub denumirea de ventriculul septului pelucid, ventriculul V, chistul septal, ele reprezintă persistența sau dilatarea cavității aflate între cele două foițe ale septului pelucid, fornix și corpul calos. Sînt delimitate anterior de genunchiul corpului calos, deasupra de corpul corpului calos, caudal și posterior de pilierii anteriori ai fornixului și, la comisura anterioară și laterală, de foițele septului. La apro-



Fig. 31 — Chist de sept pelucid necomunicant (cu diastaza ventriculilor).

ximativ 85% dintre oameni persistă, în mod fiziologic, o cavitate minoră a septului pelucid (Gerlach și colab., 1967); în cazurile cu defecte ale dezvoltării plăcii comisurale, foițele sînt însă mai depărtate decît de obicei. Se deosebesc chisturi de sept pelucid închise (necomunicante) (fig. 31) și chisturi comunicante. În mod obișnuit, chisturile septului pe-

lucid nu comunică cu sistemul ventricular. Comunicarea chistului cu sistemul ventricular se produce prin ruptura peretelui, când crește presiunea internă. Agenezia de corp calos favorizează prezența unei cavități dilatate, datorită diastazei foițelor septale. Aceste chisturi sînt deschise posterior, deci comunică de la început cu sistemul ventricular. Chisturile de sept pelucid conțin un lichid incolor și au pereții tapetați cu celule endolimfice. Malformațiile asociate ale sistemului nervos central sînt frecvente. În cazul cînd apar concomitent cu o agenezie de corp calos, chisturile de sept pelucid reprezintă o manifestare disrafică,

Simptomatologia manifestă (întîrziere psihică, crize convulsive sau deficite neurologice) este de obicei expresia altor leziuni malformative cerebrale. Chistul de sept pelucid, prin el însuși, devine simptomatic numai cînd este închis și cînd, prin creșterea volumului său, produce fenomene de HIC; în rest, el este asimptomatic. Nu există semne de localizare.

Diagnosticul poate fi pus numai cu ajutorul pneumoencefalografiei. În chisturile închise, distanța dintre marginile mediale ale coarnelor frontale este mărită pe radiografia antero-posterioară. În formele comunicante, chistul de sept pelucid apare între coarnele anterioare ale ventriculilor laterali.

În cazul chisturilor închise voluminoase, cu semne clinice de HIC, examenul pneumoencefalografic sugerează prezența unui proces înlocuitor de spațiu în această regiune, fără a putea preciza natura lui. Chisturile comunicante demonstrează caracterul malformativ al leziunilor cerebrale care produc simptomatologia clinică (întîrziere psihică, crize comițiale, eventual pareze).

Tratamentul este simptomatic în majoritatea cazurilor. Tratamentul chirurgical se instituie numai atunci cînd există un sindrom de HIC și constă în stabilirea unor comunicări ale chistului cu sistemul ventricular, cu cale de abord transventriculară. Asemenea intervenții sînt însă foarte rare.

Chisturile cavității Verga

Cunoscute și sub numele de ventriculul VI sau ventricul supranumerar Verga, aceste formațiuni apar rareori izolat, fiind cel mai adesea asociate cu chisturile septului pelucid. Ventriculul supranumerar Verga se află situat caudal de cavitatea septului pelucid, între fornix și corpul calos. El nu are nici o manifestare clinică proprie (ca și chistul de sept pelucid), făcînd, în majoritatea cazurilor, dovada existenței unui creier malformat, care produce *simptomatologia* clinică ce-l îndrumă pe bolnav către medic (de obicei crize comițiale).

Diagnosticul poate fi pus numai în baza examenului pneumoencefalografic, care arată prezența ventriculului supranumerar (fig. 32). Tratamentul este simptomatic, de cele mai multe ori anticonvulsivant.

1.2.2.6.1.3. CHISTURILE SPAȚIILOR LICHIDIENE EXTERNE (ARAHNOIDIENE)

Chisturile arahnoidiene intracraniene, căptușite cu o membrană asemănătoare arahnoidiei, sînt procese înlocuitoare de spațiu ce pot determina o mare varietate de simptome neurologice (Berkmen și colab.,

1969): hidrocefalie, bombarea locală a craniului, deplasarea creierului, convulsii.

Pentru chisturile spațiilor lichidiene externe se utilizează numeroase denumiri, ca arahnoidita chistică, arahnoidita chistică cronică, arahnoidită cronică, higromă, malformații arahnoidiene (Robinson, 1971),

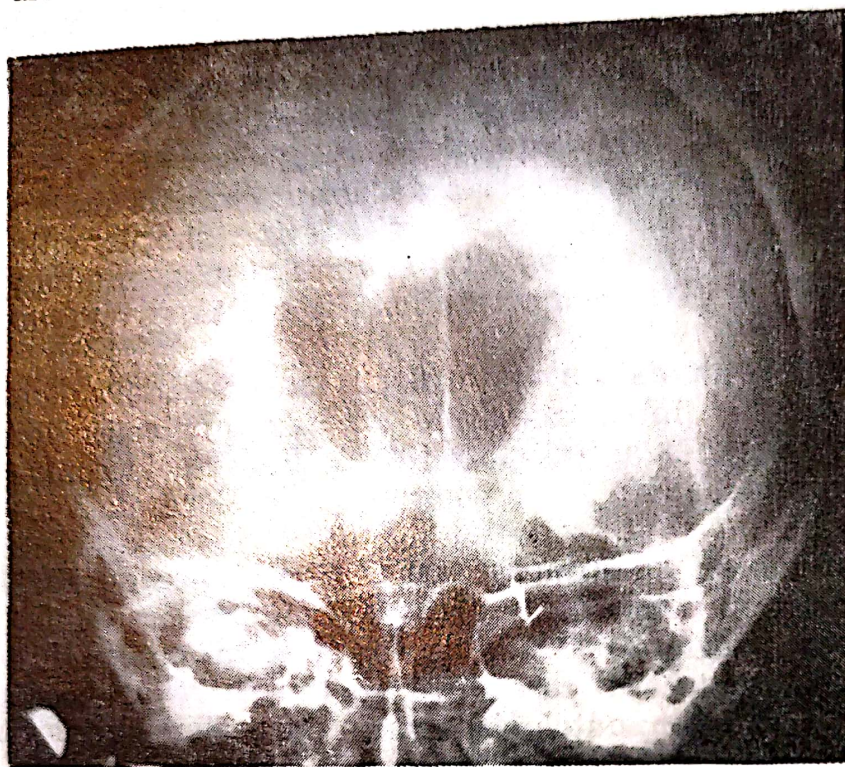


Fig. 32 — Ventricul supranumerar Verga.

chist leptomeningian. Ultimul termen, mai rar utilizat, definește mai ales diverticuli arahnoidieni în cazul fracturilor progresive (Goldstein și colab., 1967). Multitudinea denumirilor date acestor formațiuni reflectă și diversitatea de păreri emise de diferiți autori cu privire la patogenia lor. Astfel, Starkman și colab. (1958) consideră chisturile arahnoidiene drept consecința unor defecte de dezvoltare a creierului. Părerea acestora este confirmată și de Robinson (1955, 1958, 1964, 1971), care, în 1964, introduce, pentru chistul arahnoidian de fosă cerebrală medie, termenul de „sindromul ageneziei de lob temporal“, remarcând și coexistența altor anomalii de dezvoltare. Majoritatea acestor chisturi sînt congenitale, dar există și chisturi arahnoidiene cîștigate, ca urmare a unor infecții, traumatisme sau hemoragii.

Deși relativ rare, chisturile arahnoidiene sînt mult discutate în ultimul timp (Vigouroux și colab., 1966). Negoulitch și Perovitch (1960) apreciază colecțiile lichidiene extracerebrale la copii la 0,87% din materialul lor clinic. Cassinari și colab. (1960) au găsit 13 chisturi arahnoidiene din 3 706 procese înlocuitoare de spațiu. Robinson (1971) a stabilit o incidență de 1% din totalul proceselor înlocuitoare de spațiu. Baumann (1970) a putut strînge din literatură 90 de cazuri.

În Clinica de neurochirurgie din București, în perioada 1961—1976 au fost întîlnite 3 chisturi arahnoidiene de vale sylviană și 5 de fosă cerebrală posterioară.

Anatomie patologică. Chisturile arahnoidiene sînt situate la suprafața creierului, adică extracerebral. Mult timp ele au fost considerate chisturi adevărate; în prezent însă, există suficiente dovezi în sensul că ele sînt diverticuli sau duplicări (dedublări) ale arahnoidiei (Robinson, 1971). În unele cazuri, comunicarea cu restul spațiilor subarahnoidiene poate fi confirmată prin pneumoencefalografie, însă nu toate chisturile arahnoidiene comunică direct cu spațiul subarahnoidian. Starkman și colab. (1958) susțin că aceste chisturi sînt mai degrabă chisturi intrarahnoidiene, separate de *pia mater* prin spațiul subarahnoidian. Pereții chisturilor congenitale constau într-un strat subțire de țesut conjunctiv neaderent la structurile adiacente și cu proliferare capilară sau depuneri de hemosiderină. Chisturile sînt umplute de obicei cu lichid clar, incolor, avînd un conținut variabil în albumină, mai rar xantocromic (Anderson și Landing, 1966).

Chisturile arahnoidiene se întîlnesc mai ales în regiunea cisternelor mari (cisterna scizurii Sylvius, cisterna interemisferică, *cisterna ambiens*, cisterna mare, cisterna pontocerebeloasă). Sediul cel mai frecvent este fosa cerebrală mijlocie și posterioară, urmînd apoi suprafața emisferelor cerebrale, regiunile interemisferică, supraselară și paracoliculară.

Simptomatologie. Chistul arahnoidian congenital poate fi asimptomatic, constituind o descoperire necropsică, dar deseori este simptomatic. Deși congenital, el poate deveni manifest clinic la orice vîrstă (Arseni și Maretsis, 1967). De obicei, chisturile care nu comunică cu spațiul subarahnoidian (chisturile adevărate) se manifestă prin sindrom de proces expansiv intracranian, pe cînd cele care comunică cu spațiul subarahnoidian se manifestă în mod obișnuit prin bombarea locală a craniului (Robinson, 1955, 1958, 1964; Liliequist și colab., 1960). Chisturile arahnoidiene cu localizare în fosa cerebrală mijlocie și posterioară deformează cel mai mult craniul, producînd o bombare locală evidentă, cu subțierea calotei la locul respectiv (fig. 33). Modificarea osului s-ar explica prin presiunea pulsatilă arterială intracraniană transmisă lichidului acumulat în chist, care lovește tabla internă supraiacentă chistului (Tiberin și Gruszkiewicz, 1961). Bombarea craniului asociată cu subțierea spațiului diploic nu este însă patognomonică pentru chisturile arahnoidiene, putînd fi prezentă și în alte afecțiuni cu evoluție lentă, ca hematomul cronic subdural, chistul porencefalic, hidrocefalia unilaterală, gliomul cu evoluție lentă, chistul hidatic intracerebral etc. Fenomenele de HIC sau bombarea locală sînt însoțite de semne de localizare. La sugar, în cazul chisturilor închise, necomunicante, hidrocefalia se află pe prim-plan, în timp ce în chisturile arahnoidiene care comunică cu spațiul subarahnoidian convulsiile sau deficitale motorii domină tabloul clinic. În chisturile de fosă posterioară, semnele principale, la orice vîrstă, sînt fenomenele de HIC cu hidrocefalie internă.

Diagnosticul este ușor de stabilit prin pneumoencefalografie în cazurile cu chisturi comunicante, care se injectează cu aer. Chisturile necomunicante apar la pneumoencefalografie sau la ventriculografie ca procese expansive, iar la angiografie ca zone avasculare, astfel încît natura leziunii nu poate fi diagnosticată, cu atît mai mult, cu cît, datorită

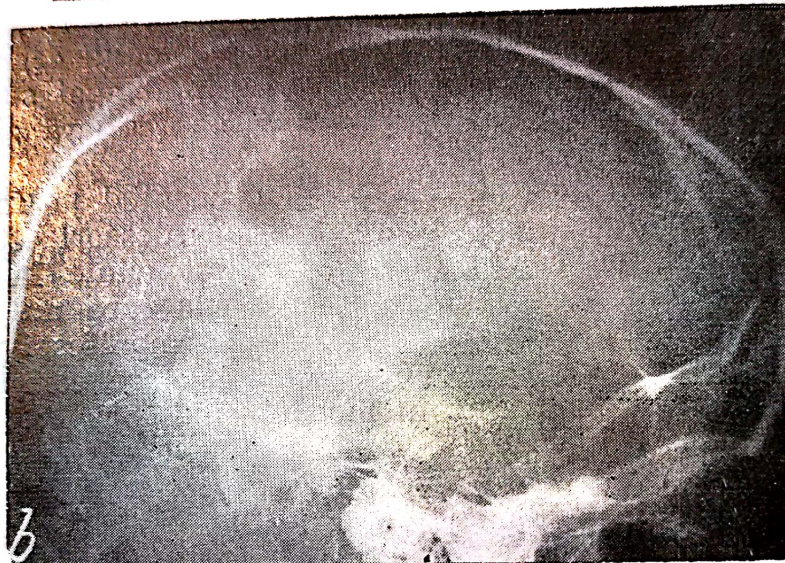


Fig. 33 — Chist arahnoidian temporal stîng, cu bombarea și subțierea calotei la același nivel (a, b); spațiu avascular corespunzînd chistului, cu deplasarea arterei cerebrale anterioare de la linia mediană, evidențiat angiografic (c).

frecvenței mici în comparație cu tumorile; în mod obișnuit nu este suspiciat un chist arahnoidian.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu toate procesele expansive, iar atunci când există HIC, cu procesele intracranienne care pot determina o bombare locală a craniului.

Tratament. În cazurile cu hidrocefalie ale sugarului, se indică mai întâi drenaj ventriculo-cardiac sau ventriculo-peritoneal cu valvă. Scopul intervenției la copil și la adolescent vizează restabilirea circulației LCR și ridicarea compresiunii exercitate de chist, prin deschiderea largă a acestuia și refacerea comunicării cu spațiul subarahnoidian.

1.2.2.6.2. CHISTURILE INTRASPINALE

Chisturile intraspinale congenitale pot fi intra- sau extramedulare.

1.2.2.6.2.1. CHISTURILE INTRAMEDULARE

Sînt cavități intramedulare datorite unei dilatări patologice a canalului central (hidromielie) sau secundare unor defecte de închidere a tubului neural în cadrul bolilor disrafice (siringomielie). Există și chisturi apărute ca urmare a unor tulburări circulatorii ale măduvei, cu determinare perinatală, corespunzătoare porencefaliei. Cavitățile chistice intramedulare sînt căptușite cu ependim.

Tabloul clinic al hidromieliei este asemănător cu cel al siringomieliei. Primele semne apar de obicei la adolescent sau la adult, dar există și cazuri când, cu toată mărimea cavității, chisturile pot rămîne asimptomatice chiar toată viața. Formele manifeste clinic la copil sînt mai ales cele localizate în regiunea cervicală, îmbrăcînd aspectul unor tulburări de sensibilitate, mai ales de tip iritativ (sub formă de dureri radiculare) și, mai rar, al unei disociații termo-algice, însoțită deseori de rigiditatea coloanei cervicale. La adolescent, ca și la adult, simptomatologia depinde de nivelul leziunii și se manifestă sub forma unui sindrom de compresiune medulară cu tulburări motorii deficitare, tulburări de sensibilitate cu disociație termo-algică, uneori cu tulburări de sensibilitate suspendată, tulburări trofice, semne vegetative. Există și deformări ale coloanei vertebrale (lordoză cervicală și cifoscolioză toracală). Uneori coexistă și alte malformații disrafice. Traumatismul poate fi un factor declanșator al bolii, caz în care se face diagnosticul diferențial cu hematicomielia. În majoritatea cazurilor, însă, se impune mai ales diferențierea de tumorile intramedulare.

În Clinica de neurochirurgie din București au fost studiate 3 cazuri de hidromielie; astfel, la un copil de 2 ani, hidromielia, prezentă pe toată lungimea măduvei, s-a manifestat prin tetraplegie, iar la doi adolescenți, cu cifoscolioză dorsală medie și tulburări de sensibilitate de tip suspendat.

Diagnosticul diferențial între hidromielie și siringomielie este practic imposibil. Diagnosticul cu alte afecțiuni compresive sau necompresive medulare este mai ușor.

Evoluție. Afecțiunea evoluează oscilant uneori, cu perioade de remisiune.

Tratamentul este chirurgical în cazul compresiunii medulare, constând în laminectomie decompresivă, cu punționarea chistului, eventual incizia lui, și punerea unui clips pe buzele inciziei pentru a împiedica închiderea chistului.

1.2.2.6.2.2. CHISTURILE EXTRAMEDULARE

Chisturile extramedulare sînt chisturi arahnoidiene spinale închise sau comunicante cu spațiul subarahnoidian. După sediu, se deosebesc chisturi arahnoidiene subdurale (leptomeningiene), extradurale (comunicante sau excluse) și perineurale. Ca și chisturile arahnoidiene intracraniene, chisturile spinale sînt consecința unor defecte de dezvoltare; între diverticuli arahnoidieni spinali și cei intracranieni nu există diferențe fundamentale (Smith, 1961; Lombardi și Morello, 1963), toți fiind căpușiți cu arahnoidă.

Chisturile extramedulare sînt afecțiuni rare; în Clinica de neurochirurgie din București (Arseni și colab., 1968) au fost înregistrate 2 chisturi extradurale toraco-lombare.

Afecțiunea se manifestă la orice vîrstă, fiind însă mai frecvent întâlnită la adolescenți. Localizarea preferențială pentru chisturile subdurale și extradurale este regiunea toracală sau toraco-lombară, în timp ce chisturile perineurale se întîlnesc mai ales în regiunea lombo-sacrată.

Simptomatologia depinde de sediul și nivelul localizării. Astfel, chisturile localizate în regiunea toracală se exteriorizează prin semne de compresiune medulară asociată cu cifoză, în timp ce chisturile din regiunile cervicală și lombo-sacrată se manifestă mai ales prin dureri radiculare. Există și cazuri în care chisturile arahnoidiene sînt asimptomatice. Astfel, Smith (1961) găsește, pe o serie consecutivă de 100 de autopsii de canal spinal uman (vîrsta între 43 și 79 de ani), 9 chisturi perineurale sau diverticuli meningieni, localizați toracal, lombar sau sacrat, nivelul superior fiind la T₅ și cel inferior la S₃. În toate aceste situații, chisturile au fost multiple (5—13 chisturi la aceeași persoană), cu tendință la dispoziția simetrică. Nici unul dintre cazuri nu a prezentat un istoric de tulburări neurologice înainte bolii care a dus la deces. De aici rezultă că aceste malformații sînt relativ frecvente (9% din populație), dar că majoritatea nu se manifestă clinic toată viața. Altele pot fi cauza unor crize dureroase lombosciatice, cu perioade de remisiune, care ar corespunde golirii chisturilor, iar perioadele algice umplerii și excluderii lor temporare. Traumatismul, adesea factor declanșator al tabloului clinic, precum și rigiditatea coloanei vertebrale la copil și adolescent pun probleme de diagnostic diferențial cu traumatismele vertebrale și cu spondilita bacilară, care însă se clarifică ușor pe baza radiografiei simple.

Diagnosticul diferențial cu alte procese expansive intraspinale rămîne dificil, întrucît examenele mielografice cu contrast gazos sau iodată evidențiază doar compresiunea medulară și nivelul ei. Aceasta nu prezintă însă importanță practică, deoarece intervenția operatorie indicată

de compresiunea medulară are drept scop înlăturarea presiunii, indiferent de natura ei.

În cazul manifestărilor de compresiune medulară sau radiculară persistentă, se impune intervenția chirurgicală, care constă în laminectomie, cu extirparea chistului și sutura perfectă a *durei*. Mortalitatea postoperatorie este nulă.

Prognosticul funcțional privind compresiunea radiculomedulară este foarte bun, în timp ce modificările de statică vertebrală sînt de obicei agravate de laminectomia întinsă, efectuată pe mai multe vertebre la tineri, mai ales în regiunea toraco-lombară, regiune cu mobilitate și solicitare funcțională maximă la compresiune și flexie (Arseni și colab., 1968). Din această cauză, pe lângă ablația chistului, trebuie aplicat cît mai curînd un tratament ortopedic de imobilizare în poziția de corectare a cifozei și, ulterior, dacă se impune, de stabilizare prin osteosinteză cu grefon, pentru a împiedica accentuarea deformărilor coloanei.

1.2.2.7. HIDROCEFALIA SUGARULUI

Hidrocefalia sugarului reprezintă una dintre cele mai frecvente și mai importante probleme ale patologiei neurochirurgicale infantile. De fapt nu este vorba de o entitate unică, ci de o stare patologică întîlnită în diferite boli și cauzată de mecanisme patogenice foarte variate.

Hidrocefalia sugarului este o afecțiune care rezultă din mărirea de volum a craniului, datorită creșterii cantității de LCR și acumulării sale sub presiune în cavitățile anatomice intracraniene preformate (spațiile ventriculare sau cisternale); pe măsură ce cantitatea de LCR sub presiune crește în spațiile intracerebrale, crește și volumul craniului, în timp ce volumul global al parenchimului cerebral diminuează. Este deci un proces activ.

Dilatația cavităților ventriculare se produce prin două mecanisme patogenice:

- hiperproducție de LCR, cu incapacitatea organismului de a-l resorbi în întregime, excesul determinînd hipertensiune intracraniană;
- atrofia substanței nervoase.

Aceste două mecanisme ilustrează legea volumelor constante: dacă volumul lichidului crește, volumul parenchimului scade și, invers, dacă volumul parenchimului scade, cantitatea de LCR crește (Carrier, 1969).

Cel de-al doilea mecanism este pasiv, reprezentînd consecința unei atrofii cerebrale, în care LCR umple locul rămas liber, și este cunoscut sub denumirea de „hidrocefalie pasivă“, care nu se încadrează în „hidrocefalia sugarului“, nefiind o hidrocefalie veritabilă. Craniul este de dimensiuni normale sau chiar există microcefalie în aceste cazuri, iar LCR are o presiune normală. Hidrocefalia mai trebuie diferențiată de macrocefalie, afecțiune adesea familială, în care cavitățile ventriculare au dimensiuni normale, iar LCR este normotensiv.

Clasificare. Una dintre particularitățile sugarului este de a răspunde printr-o mărire de volum a capului și hidrocefalie ventriculară la o serie de afecțiuni intracraniene foarte variate, de unde rezultă și multitudinea clasificărilor întîlnite, care folosesc diferite criterii: etiolo-

gic, morfologic, fiziopatologic, clinic, evolutiv etc. Din multitudinea de clasificări reținem:

Clasificarea lui Dandy (1917):

1. Hidrocefalia obstructivă datorită unui blocaj al căilor de circulație a LCR.

2. Hidrocefalia comunicantă, în care căile de circulație a LCR sînt libere și care se datorește fie hipersecreției, fie hiporesorbției de LCR.

Clasificarea lui Matson (1963), care folosește criteriile clinice și terapeutice:

1. Hidrocefalia evolutivă, cu semne progresive, dar fără dovezi de leziuni cerebrale ireversibile.

2. Hidrocefalia rapid-evolutivă, cu hidrocefalie persistentă de mult timp și leziuni cerebrale ireversibile, dar existînd încă perspective de tratament.

3. Hidrocefalia stabilizată, cu oprirea evoluției.

Clasificarea lui Lazorthes (1954):

1. Hidrocefalia activă, cînd există o tulburare sau blocaj al circulației LCR (corespunde hidrocefaliei obstructive din clasificarea lui Dandy).

2. Hidrocefalia funcțională, datorită unei disproporții între producția de LCR și resorbția lui (corespunde în general hidrocefaliei comunicante din clasificarea lui Dandy).

3. Hidrocefalia pasivă, care de fapt nu face parte — prin însăși definiția hidrocefaliei sugarului — din acest capitol.

Clasificarea lui Carrier (1969):

1. Hidrocefalia comunicantă.

2. Hidrocefalia necomunicantă.

Carrier preferă termenul de „hidrocefalie necomunicantă” celui de „hidrocefalie obstructivă”, întrucît prin hidrocefalie obstructivă se înțelege în mod curent dispariția comunicării între cavitățile intra- și pericerebrale. Acest termen s-ar putea preta la confuzii cînd obstrucția este situată sub ventriculul IV.

Mai amintim vechea clasificare — cu denumirile de *hidrocefalie congenitală* și *hidrocefalie cîștigată* —, care are încă și azi importanța ei.

Frecvența este greu de apreciat; majoritatea statisticilor se referă numai la hidrocefaliile congenitale sau mai bine zis la hidrocefaliile manifeste la naștere. Astfel, Warren și colab. (1963) indică frecvența de 1 caz la 500—1 500 de nașteri, Greenshaw și Banner (1952) de la „Mayo Clinic” găsesc 24 de cazuri la 12 500 de nașteri. Bulfin (1956) constată o hidrocefalie congenitală la 1 200 de nașteri. De fapt aceste date sînt în concordanță cu cele furnizate de Hellman și Pritchard (1971), care consideră drept hidrocefalie prezentă la naștere perimetrul cranian peste 50 cm și volumul LCR între 500 și 1 500 ml. După aceste criterii, hidrocefalia reprezintă 12% din totalul malformațiilor înregistrate la naștere.

Factorii etiologici responsabili de producerea hidrocefaliei sugarului pot fi grupați astfel:

1. Malformații congenitale

2. Procese expansive intracraniene
3. Afecțiuni inflamatorii cerebro-meningiene
4. Hemoragii meningiene
5. Afecțiuni vasculare
6. Hipersecreția LCR

1. **Malformații congenitale.** Hidrocefalia prin malformații congenitale poate fi prezentă de la naștere sau poate deveni evidentă abia după câteva luni. Aceste cazuri sînt destul de frecvente. Laurence (1958) constată 43 de cazuri dintr-un număr total de 182 de hidrocefalii la sugar.

Factorul genetic a fost semnalat numai excepțional; astfel Gellmann (1959) raportează o observație cu privire la doi gemeni hidrocefali, iar Record și McKeown (1950) arată că șansele de hidrocefalie și anencefalie sînt mai mari pentru frați și surori, dacă primul născut este atins de o asemenea malformație, și anume dau o incidență de 1,9% în fratrie. Dar și factorii negenetici exo- și endogeni pot contribui la apariția hidrocefaliei, ca de exemplu anomaliile morfologice și funcționale ale uterului și anexelor sale, ale placentei, ale învelișurilor și cordonului ombilical, **maladiile** infecțioase, toxice, hormonale și sanguine ale mamei, unele **tratamente** administrate mamei în timpul sarcinii. Mecanismul patogenetic al acestor hidrocefalii nu este prea bine cunoscut. În cursul primelor 5 luni de viață intrauterină, embrionul și fătul uman prezintă o hidrocefalie fiziologică. Astfel, la 6 săptămîni capul embrionului uman seamănă cu un balon transparent, în tensiune; pe măsura permeabilizării acoperișului rombic, lichidul se filtrează și disecă spațiile subarahnoidiene, care iau naștere prin acest proces activ. În felul acesta hidrocefalia obstructivă din prima fază devine comunicantă, compensîndu-se pînă în luna a V-a. Așa cum subliniază Weed (1917), dacă acoperișul rombic nu devine suficient de permeabil, din anumite motive, lichidul nu disecă în mod satisfăcător spațiul subarahnoidian, stadiul obstructiv al hidrocefaliei persistînd chiar dacă acoperișul rombic se perforează ulterior. Astfel se demonstrează că unele forme de hidrocefalie nu reprezintă o stare nouă, ci persistența patologică a unei stări care este normală în viața fetală (Gardner, 1968).

Cele mai frecvente malformații congenitale care se însoțesc de hidrocefalie sînt următoarele:

a) *Disgeneziile apeductului Sylvius.* Este vorba de malformații congenitale ale apeductului, generatoare de hidrocefalie obstructivă. Stenoza poate fi completă sau incompletă. Stenoza completă duce la constituirea hidrocefaliei din timpul vieții fetale, fiind manifestă de la naștere și putînd provoca naștere distocică sau chiar moartea fătului. Această hidrocefalie este însoțită de leziuni cerebrale importante.

b) *Sindromul Dandy-Walker* este determinat de atrezia găurilor Magendie și Luschka, afecțiune rară congenitală, în opoziție cu închiderea prin aderențe inflamatorii a fosei posterioare a aceluiași orificii. Sindromul se însoțește de hidrocefalie cvadriventriculară, cu dilatația enormă, pseudochistică, a ventriculului IV, cu sinusurile laterale împinse în sus și cu inserția înaltă a tentoriului pe oasele parietale (Matson, 1956).

c) *Malformația Arnold-Chiari* este o malformație complexă a măduvei, bulbului și cerebelului, cu coborîrea acestor elemente în canalul

cervical, care se însoțește frecvent de hidrocefalie, consecință a deformărilor existente la nivelul ventriculului IV. Tulburarea circulației LCR are loc la nivelul ventriculului IV sau la nivelul apeductului Sylvius, prin compresiunea acestuia.

d) *Spina bifida și hidrocefalia*. Deși este încă larg răspândită opinia că intervenția chirurgicală pentru cura meningomielocelului creează un dezechilibru lichidian cu hidrocefalie consecutivă, trebuie să subliniem că această concepție este învechită. Lorber (1961) a dovedit, prin ventriculografie sistematică efectuată la copii cu meningomielocel înainte și după operație, că hidrocefalia este deja prezentă înainte de operație și că postoperator nu apare hidrocefalie decât la cei la care sistemul ventricular a fost anormal înainte de operație. Se pare că sacul meningomielocelului acționează ca auxiliar al mecanismului normal de absorbție pulsatilă a tecii spinale. Ablăția meningomielocelului poate antrena o pierdere parțială a acestui mecanism și să contribuie la lărgirea ventriculară (Wealthall, 1973). Trebuie însă subliniată incidența mare a asocierii meningomielocel-hidrocefalie (70—80%, Lorber, 1961; Laurence, 1964) și coexistența frecventă cu o malformație Arnold-Chiari sau alte malformații ale joncțiunii crano-vertebrale.

e) *Alte malformații*. Hidrocefalia mai poate însoți unele malformații meningiene de tipul chisturilor arahnoidiene congenitale, malformații osoase localizate la nivelul joncțiunii crano-vertebrale sau generalizate, ca acondroplazia sau mucopolizaharidoza Hurler.

2. *Procese expansive intracraniene*. Tumorile cerebrale sînt rare la sugar. Cele cu localizare supratentorială pot determina micșorarea ventriculului homolateral, cu deplasare spre partea opusă, blocaj al găurii Monroe și hidrocefalie controlaterală. Mecanismul de producere este diferit pentru papiloamele hipersecretante de plex coroid, caracterizate prin hiperproducție de LCR datorată tumorii însăși. Dintre, procesele expansive intracraniene netumorale, abcesele cerebrale și re-vărsatele subdurale ale sugarului se exteriorizează clinic de cele mai multe ori prin hidrocefalie.

3. *Procese inflamatorii cerebro-meningiene*. Aici sînt cuprinse procesele infecțioase generatoare de hidrocefalie, care pot fi de origine bacteriană, virală sau parazitară. Ele acționează fie în timpul vieții intrauterine, cînd determină o hidrocefalie manifestă de obicei la naștere, fie după naștere, în orice stadiu al dezvoltării.

a) *Ependimita*. În caz de inflamație, ependimul se transformă într-o membrană-roșie, secretînd, cu o capacitate mare de producere LCR (Klein, 1958). Hidrocefalia care rezultă poate fi comunicantă, dacă inflamația este limitată la ventriculii laterali, sau obstructivă, dacă ea se extinde secundar la apeduct.

b) *Meningitele* determină aderențe care împiedică circulația LCR. Hidrocefalia se dezvoltă cu atît mai repede, cu cît membranele sînt mai groase, resorbția de LCR mai tulburată și cisternele bazale mai obstructuate. Pizarro (1959) găsește etiologia meningitică la 10 din 50 de cazuri de hidrocefalie la sugari.

c) *Encefalita toxoplasmică*. Asocierea unei hidrocefalii cu calcifieri intracraniene și corioretinită, triada clasică a toxoplasmozei congenitale, permite suspectarea toxoplasmei în etiologia hidrocefaliei.

4. **Hemoragii meningiene.** Prin depunerile fibrinoase, hemoragiile meningiene produc o fibroză meningiană marcată, mai ales la bază și la nivelul șanțurilor emisferelor cerebrale, cu blocarea căilor de resorbție a LCR. Hemoragia determinantă trebuie să fie însă în cantitate mare (nu pot fi implicate în aceste cazuri microsîngerările meningiene ale nou-născutului normal sau ale prematurului). Leziunea permanentă constă într-o fibroză a leptomeningelor, cu simfizia spațiilor subarahnoidiene, și, mai rar, stenoză de apeduct. Această fibroză apare sigur dacă sîngele a persistat cel puțin 10 zile, de unde rezultă necesitatea și eficacitatea puncțiilor lombare în hemoragiile meningiene. Frecvența hidrocefaliei prin hemoragie meningiană este diferit apreciată de autori. Astfel, Pizarro (1959) găsește 4 cazuri din 50 de hidrocefalie, în timp ce Laurence (1958) constată 22 de cazuri din 100 de hidrocefalii verificate anatomic. Desigur că prematurii, datorită fragilității vasculare extreme, sînt mai expuși decît născuții la termen la acest gen de complicații.

5. **Hidrocefalie prin procese vasculare.** Aceasta a fost semnalată secundar trombozelor de sinus longitudinal superior sau malformațiilor venei Galen. În ambele cazuri hidrocefalia este imputată scăderii resorbției LCR.

6. **Hidrocefalie prin hipersecreție.** Majoritatea autorilor nu admit posibilitatea unei hidrocefalii prin hipersecreție, decît în cadrul restrîns al papiloamelor hipersecretante. Partizanii hidrocefaliei hipersecretorii, printre care se numără și Klein (1958), aduc drept argumente în favoarea unei hipersecreții faptul că la numeroși hidrocefali plexurile coroide au un volum de 2—4 ori mai mare decît normal.

Printre cauzele mai rare de hipersecreție se numără și ingestia unor doze masive de vitamină A (Marie și See, 1951), care determină „hidrocefalie benignă acută prin vitamina A”. Dar și hipovitaminoza A antrenează o hipersecreție a LCR. Aceste hidrocefalii pasagere determinate de tulburări metabolice au un mecanism patogenic obscur; ele sînt benigne și nu necesită tratament.

Un mare număr de hidrocefalii rămîn încă, în practică, cu etiologie nedeterminată.

Patogenie. Mecanismul de formare a hidrocefaliei este legat de producerea, resorbția, presiunea și circulația lichidului cefalorahidian (LCR).

Indiferent de etiologia, tulburările de blocaj (mai ales) și resorbție ocupă locul preponderent. De aceea, Ransohoff și colab. (1960) susțin că vechea clasificare în hidrocefalie blocată și neblocată (comunicantă) trebuie înlocuită cu o alta, în care să existe o descriere mai precisă a sediului și naturii obstacolului, propunînd clasificarea în: hidrocefalie intraventriculară și hidrocefalie extraventriculară.

Tablou clinic. Hidrocefalia, cu imaginea de sugar cu capul mare, plin de LCR sub presiune, cu aspectul monstruos (fig. 34), cu care eram obișnuiți în trecut, este din ce în ce mai rară, datorită depistării și tratării precoce; copilul hidrocefal, recunoscut de mamă ca atare, este deja într-o fază mai avansată de boală.

La început mama nu sesizează mărimea capului decît prin faptul că trebuie să schimbe des căciulițele copilului, care devin prea repede mici.

În perioada de stare, hidrocefalia se prezintă ca o disproporție accentuată între craniul mare și fața mică și, mai ales, prin disproporția dintre corp și extremitatea cefalică mare, cu fruntea bombată, fontanela anterioară largă, bombată, în tensiune, suturile desfăcute, ochii în „apus de soare”,

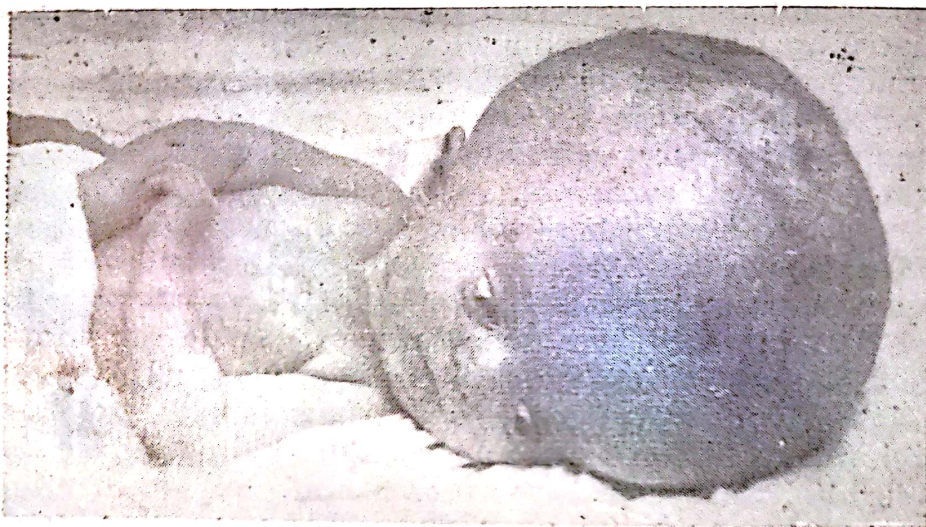


Fig. 34 — Sugar hidrocefal cu aspect monstruos.

pielea capului subțiată, părul rar, venele dilatate (fig. 35). Semnul principal al hidrocefaliei este dimensiunea anormal de mare a craniului, dar

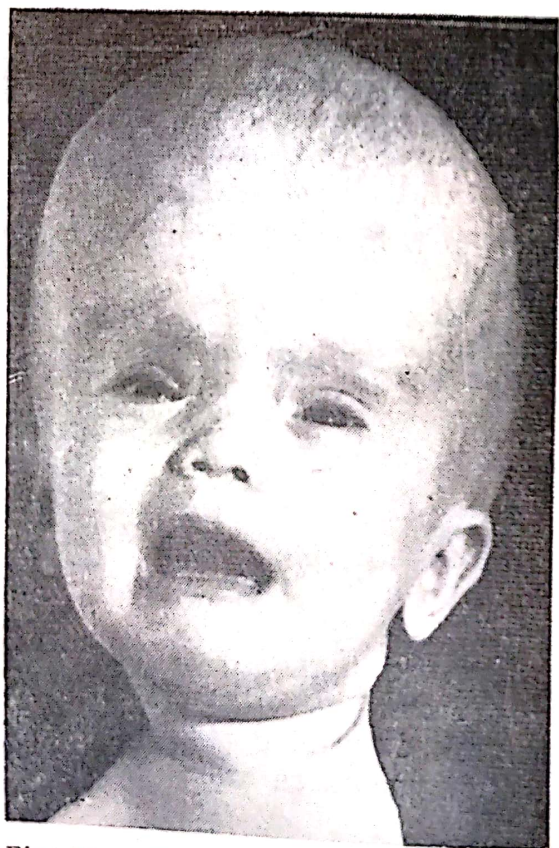


Fig. 35 — Hidrocefal cu pielea capului subțiată și venele dilatate.

el nu este suficient pentru stabilirea diagnosticului. Este necesar să fie prezentă concomitent și bombarea fontanelei anterioare, ca expresie a presiunii intracraniene crescute, obligatorie într-o hidrocefalie activă evolutivă. Mai mult, o bombare persistentă a fontanelei la sugar ridică problema unei hidrocefalii, chiar când perimetrul cranian este în limite normale. Venele tegumentare ale capului apar dilatate, evidente, formînd o rețea fronto-temporală care se întinde pînă la orbite. Fața, de mărime normală, pare mică prin contrast cu neurocraniul. De asemenea, ochii par apropiați și exoftalmici, globii oculari întorși în jos, irisul și pupila parțial acoperite de pleoapa inferioară, rămînînd vizibilă numai jumătatea lor superioară. Acest aspect apare la început numai cînd sugarul privește în jos, deci numai în anumite poziții ale privirii, și devine permanent în evoluție. Se realizează fenomenul cunoscut sub denumirea

de privire „în apus de soare” (fig. 36). La palpare, suturile apar dehiscente. Fontanela anterioară, care în mod obișnuit la naștere are un diametru de 2—3 cm, ajunge la 8—10 cm și chiar mai mult, este bombată și nu colabează cu mișcările respiratorii nici în poziția verticală. Pentru

Fig. 36 — Privire „în apus de soare”.

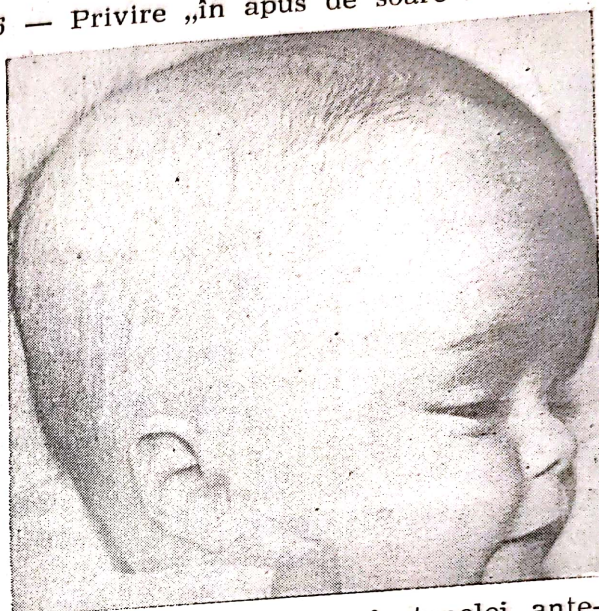
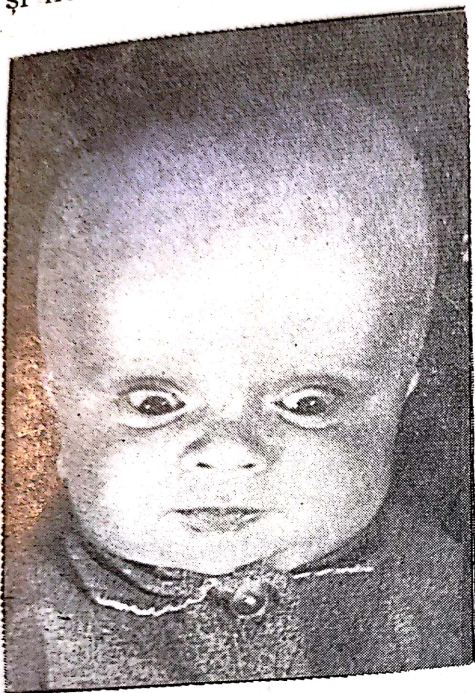


Fig. 37 — Bombarea fontanelei anterioare.

evaluarea tensiunii în fontanela anterioară, copilul va fi ținut în poziție verticală și va fi examinat într-un moment când este liniștit (să nu plângă), deoarece, chiar și la copilul normal, dacă este în poziție verticală și plînge, fontanela anterioară bombează (fig. 37). Astfel, la copilul normal în poziția verticală, fontanela anterioară trebuie să fie ușor deprimată. În hidrocefaliile mari se pot deschide și celelalte fontanele, posterioară, pterion, asterion etc. La percuția craniului apare un „zgomot de oală spartă” cunoscut și sub numele de semnul Macewin. Corespunzător modificărilor craniene mai apar deficit psiho-motor, oprire în dezvoltare sau chiar regres psiho-motor. De multe ori acești sugari sînt neliniștiți, plîng mult; alții sînt surprinzător de liniștiți sau chiar letargici. Mișcările spontane sînt încetinite, rare. Apare curînd o spasticitate a membrilor inferioare, mai tîrziu și a membrilor superioare. De asemenea se pot ivi paralizii oculare sub formă de strabisme diferite și, în cazuri grave, modificări de fund de ochi, pînă la atrofia optică completă, cu absența reflexelor pupilare și cecitate. Neurmărirea obiectelor de către un sugar nu înseamnă întotdeauna cecitate, ci poate fi expresia unei nedezvoltări psihice. Excepțional se observă edem papilar. Joppich și Schulte (1968) nu au remarcat niciodată stază papilară la nou-născut. Pot fi prezente și convulsii. Sugarul nu poate întoarce capul din cauza greutateii acestuia. În stadiile foarte avansate pot apărea necroze ale pielii capului (escare de decubit). Desigur că, între această descriere, care corespunde unui stadiu avansat al bolii, și intervalul cuprins între debutul bolii și ultimele stadii, există o serie de stări tranzitorii.

Putine hidrocefalii sînt evidente la naștere, chiar și cele congenitale.

Diagnosticul poate fi pus, în cazurile avansate, pe baza aspectului copilului. Problemele de diagnostic sînt caracteristice stadiilor de debut, cînd capul este puțin crescut în dimensiune sau deloc sau fontanela este mai mare față de normal. Pentru confirmarea diagnosticului de hidrocefalie, precizarea etiologiei și diferențierea de alte afecțiuni, sînt necesare o serie de investigații paraclinice:

a) *Urmărirea diagramei de creștere a capului și de închidere a fontanelii anterioare.* Metoda cea mai simplă și în același timp inofensivă este măsurarea perimetrului cranian și a fontanelii anterioare. Este cunoscut că perimetrul cranian păstrează, indiferent de dimensiunea capului — în afara hidrocefaliei — un ritm de creștere lunar constant, care este reprezentat grafic printr-o curbă de creștere cu deviații standard limitate de 1 cm în plus sau în minus. În cazul macrocefaliei fiziologice familiale sau patologice (în afara hidrocefaliei), curba de creștere a capului rămîne paralelă cu curba normală de creștere. În caz de hidrocefalie, curba de creștere se depărtează de cea normală cu un unghi cu atît mai mare, cu cît hidrocefalia evoluează mai rapid. Ritmul de creștere a perimetrului cranian în mod normal este de 2 cm pe lună în primele 3 luni, 1 cm pe lună în următoarele 3 luni și de 0,5 cm în următoarele 6 luni. Acest ritm este întrucîtva diferit la prematuri. În orice caz, curbele de creștere a perimetrului cranian al unui prematur trebuie să se suprapună cu cele ale copilului născut la termen către vîrsta de 18 luni. Fontanela anterioară la nou-născut este în mod obișnuit de 3—4 cm diametru, diminuînd treptat, pe măsura creșterii, astfel încît se închide spre vîrsta de 18 luni. În hidrocefalii, în primul rînd este important faptul dacă fontanela se micșorează sau crește treptat cu timpul; deci, nu persistența fontanelii anterioare indică hidrocefalia, ci creșterea dimensiunilor ei. Astfel, metoda măsurării perimetrului cranian și a fontanelii anterioare este o metodă în timp. Ea obligă la măsurători periodice din 2 în 2 săptămîni sau din lună în lună pentru aprecierea unei hidrocefalii evolutive.

b) *Transiluminarea craniului* evidențiază hipertransparența numai atunci cînd mantia cerebrală este redusă la o grosime de numai 1—2 cm, deci poate fi utilă doar în hidrocefaliile avansate.

c) *Echoencefalografia* poate da indicații despre dimensiunea ventriculilor și grosimea mantiei cerebrale.

d) *Măsurarea presiunii intraventriculare a LCR* în diferite poziții, care se poate efectua numai sub narcoză, dă indicații puține pentru diagnosticul inițial al hidrocefaliei. Se măsoară tensiunea fontanelii percutan, cu tonometrul.

e) *Examenul LCR* prin puncție ventriculară sau lombară: prelevarea LCR trebuie să se limiteze la o cantitate mică, de 2—5 ml cel mult, pentru a nu induce fenomene de decompresiune bruscă cu decompensare și exitus. Examenul LCR evidențiază în hidrocefalie două elemente: dozarea proteinelor totale și citologia, patologice în hidrocefaliile de etiologie inflamatorie, tumorală, hemoragică etc. În ceea ce privește tratamentul, afecțiunilor inflamatorii acute sau subacute ale meningelui, ca și hiperalbuminozele mari, constituie contraindicații pentru intervenții de drenaj cu valvă și tuburi.

f) *Radiografia simplă a craniului* poate furniza date privind diagnosticul de hidrocefalie și, uneori, despre natura și evoluția ei. Radiografia craniului în hidrocefalia congenitală evidențiază un craniu cu aspect de balon, cu contururi rotunjite, cu o disproporție exagerată între mărimea craniului și masivul facial, cu fontanela anterioară mare. Transparența craniului este mărită, cu calota subțiată și fără structură osoasă. Marginile oaselor calotei sînt dispărute și suturile invizibile, astfel încît craniul apare ca o bilă mare, la care se recunosc doar limitele subțiri, în interiorul căreia există un aspect uniform opalescent. Uneori se observă imaginea radiologică de „craniu lacunar“, mai evidentă în regiunile parietale. Orbitalele au adesea o formă ovală. Dacă suturile apar sau devin mai evidente decît la o radiografie anterioară este o dovadă că hidrocefalia se stabilizează. În cazul unei hidrocefalii prin proces expansiv intracranian (tumoare, hematom subdural, abces etc.), craniul este doar ușor mărit de volum; ceea ce impresionează și contrastează cu aspectul craniului fără desen, descris mai sus, este dehiscența suturilor, care nu numai că devin evidente, dar crenelurile lor sînt alungite, întinse. Nu există impresiuni digitale. Friedmann și colab. (1968), pe un studiu de 106 sugari și copii mici între 0 și 2 ani, au căutat, pe baza examenelor radiologice simple, să facă un diagnostic etiologic al hidrocefaliei. Erori de diagnostic, mici, s-au semnalat mai ales între hidrocefalia comunicantă și cea obstructivă prin procese neexpansive intracraniene. Radiografia craniului mai poate evidenția uneori calcifieri intracraniene, care, după formă și sediu, pot orienta spre toxoplasmoză, papilom de plex coroid cu calcifieri sau craniofaringion.

g) *Pneumoencefalografia și ventriculografia* pot fi folosite în hidrocefalie, pentru aprecierea permeabilității căilor lichidiene, pentru precizarea nivelului obstrucției și pentru ghidarea neurochirurgului în executarea unor intervenții. Prin aceste metode se poate aprecia și grosimea mantiei cerebrale.

h) *Probele cu substanțe colorante* (fenolsulfonftaleina, albastrul de metilen etc.), introduse în lichidul ventricular prin fontanela anterioară, sînt folosite pentru investigarea circulației LCR. Metoda, simplă, prezintă dezavantajul că substanța colorantă poate da fenomene de iritație meningiană.

i) *Utilizarea izotopilor radioactivi în hidrocefalia sugarului.* Pentru studiul spațiilor cisternale și ventriculare, precum și al circulației LCR la sugarul hidrocefal, pot fi utilizate serumalbumina umană iodată — RIHSA (Di Chiro și colab., 1964) sau Tc^{99m} -albumina. Alegerea între cele două trasoare de albumine marcate pentru cisternografie sau ventriculografie depinde de tipul de informație dorit. I^{131} -albumina (RIHSA) se va utiliza pentru studii care necesită o observare de 48—72 de ore, în timp ce Tc^{99m} -albumina se va utiliza pentru examene de detaliu, cu durata cel mult pînă la 18 ore. În timp ce studiile cu aer rămîn metoda cea mai frecvent utilizată pentru diagnosticul de hidrocefalie, cisternografia și ventriculografia cu izotopi constituie metode foarte importante pentru evaluarea unor factori care sînt responsabili de hidrocefalie. Studiile cu aer dau informații cu privire la morfologia cavităților LCR, în timp ce tehnicile izotopice pot oferi date cu privire la permeabilizarea căilor, vi-

f) *Radiografia simplă a craniului* poate furniza date privind diagnosticul de hidrocefalie și, uneori, despre natura și evoluția ei. Radiografia craniului în hidrocefalia congenitală evidențiază un craniu cu aspect de balon, cu contururi rotunjite, cu o disproporție exagerată între mărimea craniului și masivul facial, cu fontanela anterioară mare. Transparența craniului este mărită, cu calota subțiată și fără structură osoasă. Marginile oaselor calotei sînt dispărute și suturile invizibile, astfel încît craniul apare ca o bilă mare, la care se recunosc doar limitele subțiri, în interiorul căreia există un aspect uniform opalescent. Uneori se observă imaginea radiologică de „craniu lacunar“, mai evidentă în regiunile parietale. Orbitale au adesea o formă ovală. Dacă suturile apar sau devin mai evidente decît la o radiografie anterioară este o dovadă că hidrocefalia se stabilizează. În cazul unei hidrocefalii prin proces expansiv intracranian (tumoare, hematom subdural, abces etc.), craniul este doar ușor mărit de volum; ceea ce impresionează și contrastează cu aspectul craniului fără desen, descris mai sus, este dehiscenta suturilor, care nu numai că devin evidente, dar crenelurile lor sînt alungite, întinse. Nu există impresiuni digitale. Friedmann și colab. (1968), pe un studiu de 106 sugari și copii mici între 0 și 2 ani, au căutat, pe baza examenelor radiologice simple, să facă un diagnostic etiologic al hidrocefaliei. Erori de diagnostic, mici, s-au semnalat mai ales între hidrocefalia comunicantă și cea obstructivă prin procese neexpansive intracraniene. Radiografia craniului mai poate evidenția uneori calcifieri intracraniene, care, după formă și sediu, pot orienta spre toxoplasmoză, papilom de plex coroid cu calcifieri sau craniofaringion.

g) *Pneumoencefalografia și ventriculografia* pot fi folosite în hidrocefalie, pentru aprecierea permeabilității căilor lichidiene, pentru precizarea nivelului obstrucției și pentru ghidarea neurochirurgului în executarea unor intervenții. Prin aceste metode se poate aprecia și grosimea mantiei cerebrale.

h) *Probele cu substanțe colorante* (fenolsulfonftaleina, albastrul de metilen etc.), introduse în lichidul ventricular prin fontanela anterioară, sînt folosite pentru investigarea circulației LCR. Metoda, simplă, prezintă dezavantajul că substanța colorantă poate da fenomene de iritație meningiană.

i) *Utilizarea izotopilor radioactivi în hidrocefalia sugarului.* Pentru studiul spațiilor cisternale și ventriculare, precum și al circulației LCR la sugarul hidrocefal, pot fi utilizate serumalbumina umană iodată — RIHSA (Di Chiro și colab., 1964) sau Tc^{99} -albumina. Alegerea între cele două trasoare de albumine marcate pentru cisternografie sau ventriculografie depinde de tipul de informație dorit. I^{131} -albumina (RIHSA) se va utiliza pentru studii care necesită o observare de 48—72 de ore, în timp ce Tc^{99m} -albumina se va utiliza pentru examene de detaliu, cu durată cel mult pînă la 18 ore. În timp ce studiile cu aer rămîn metoda cea mai frecvent utilizată pentru diagnosticul de hidrocefalie, cisternografia și ventriculografia cu izotopi constituie metode foarte importante pentru evaluarea unor factori care sînt responsabili de hidrocefalie. Studiile cu aer dau informații cu privire la morfologia cavităților LCR, în timp ce tehnicile izotopice pot oferi date cu privire la permeabilizarea căilor, vi-

teza de circulație și absorbția LCR. De aceea aceste două teste se com-
pletează (Paoletti și Villani 1971).

j) *Electroencefalografia*. Nu există un traseu electroencefalografic caracteristic pentru hidrocefalie. Într-un număr apreciabil de cazuri se remarcă o alternanță caracteristică de fusuri rapide între derivațiile drepte și stîngi ale somnului, fără o deosebită valoare diagnostică la sugarii mici, întrucît în primele luni ale vieții un asemenea traseu pare normal. Semnele de „suferință cerebrală difuză”, cu încetinirea ritmului și creșterea amplitudinii undelor bioelectrice, sînt absente și apariția unor alterări paroxistice depinde de evoluția și în special de sechelele neuro-psihice, care sînt frecvent întîlnite (Laget și Salbreau, 1967).

k) *Angiografia cerebrală* furnizează informații precise cu privire la prezența hidrocefaliei, natura sa specifică, la oportunitatea actului operator, precum și la procedeul operator care trebuie aplicat. Se pare că cea mai importantă informație care se obține prin angiografia cerebrală este evaluarea prognosticului, întrucît aspectul arterelor și venelor indică operabilitatea cazului. Angiografic, se poate delimita o formă severă de hidrocefalie, care poate fi totuși tratată, de o hidrancefalie — entitate cu totul diferită (anatomic, patogenetic și clinic), cu evoluție fatală în cel mult 12 luni. Angiografia cerebrală servește de asemenea pentru evidențierea de tumori, revărsate subdurale sau malformații vasculare, care pot fi însoțite de hidrocefalie, dar care necesită un tratament etiologic.

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial al hidrocefaliei este cel al unui „cap mare”. În acest sens, se va elimina în primul rînd *macrocefalia* —, capul mare congenital, cel mai adesea familial, fără caracter patologic, neevolutiv, cu ventriculi de dimensiuni normale. Trebuie să subliniem aspectul întîlnit la *prematuri*, la care capul este relativ mai mare în primele luni, cu fontanela anterioară moderat în tensiune; ventriculii nu sînt măriți și fenomenele sînt regresive, astfel încît aspectul pseudohidrocefal dispăre complet pînă la 1 an. Macrocefalia la naștere apare și în sindromul *Silver-Russel* („sindrom de pitic intrauterin”) și se poate recunoaște după fața ascuțită, triunghiulară, extremitățile disproporționate și macrocefalie. O serie de osteopatii se însoțesc de „cap mare”. Astfel, în *rahitism*, capul este într-adevăr mare, dar cu baze frontale și semne generale sugestive pentru diagnostic. Fontanela nu este în tensiune și evoluția în timp infirmă diagnosticul. În *condrodistrofie*, încă de la naștere aspectul este de pitic disproporționat, cu extremități scurte, rădăcina nasului înfundată și capul cu aspect hidrocefal. Radiografia oaselor prezintă leziuni de condrodistrofie. De-seori condrodistrofia poate fi însoțită de o hidrocefalie adevărată. *Chisturile arahnoidiene congenitale* se pot manifesta la sugar prin creșterea anormală a dimensiunilor craniene; cele supratentoriale prezintă de obicei asimetrie craniană și convulsii. Diagnosticul diferențial discutat cel mai frecvent este reprezentat de *revărsatele subdurale*, cu atît mai mult, cu cît ele sînt de cele mai multe ori bilaterale. Uneori se poate decela în anamneză un traumatism craniocerebral obstetrical sau postnatal. Puncția subdurală este dealtfel obligatoriu de efectuat la orice sugar hidrocefal, bilateral, prin fontanela anterioară. În caz de revărsat subdural, lichidul este xantocromatic sau sanguinolent, cu albumina cres-

cută. Angiografia carotidiană arată imaginea tipică de zonă avasculară corticală.

Hidrancefalia, așa-numita „*Blasenhirn*“ după terminologia autorilor germani, nu trebuie confundată cu o formă severă de hidrocefalie. În hidrocefalie ventriculii pot fi destinși la maximum, dar rămâne întotdeauna o mantie cerebrală între endim și leptomeninge. În hidrancefalie mantia cerebrală este absentă în teritoriile de distribuție a arterelor cerebrale anterioare și medii. De fapt, hidrancefalia este o expresie a ocluziei arterelor carotide interne, imediat distal de artera coroidiană anterioară. Ca urmare, arterele cerebrale anterioare și medii fie că lipsesc, fie că sînt vestigiale. Artera cerebrală posterioară este în general intactă, ca și artera coroidiană anterioară, arterele perforante postero-laterale și postero-mediale. Talamusul, plexurile coroide, tractul optic și porțiunile din lobii temporali și occipitali care-și primesc vascularizația din arterele cerebrale posterioare sînt intacte. Diagnosticul angiografic este clar și simplu; el se bazează pe prezența tuturor ramurilor sistemului vertebro-bazilar și a acelor ramuri din artera carotidă internă care își au originea proximal de bifurcația acestui vas. În hidrancefalie, la naștere capul poate fi mărit puțin sau deloc, dar ulterior perimetrul cranian crește excesiv.

Evoluție. Hidrocefaliile pot trece prin 3 stadii evolutive, și anume:

Stadiul I, în care craniul este de dimensiune normală, deși sistemul ventricular este dilatat. În acest caz, există o presiune crescută a LCR, fără ca atrofia cerebrală să se fi instalat, presiunea transmițându-se pereților craniului.

Stadiul II se caracterizează prin apariția unei dilatări a cutiei osteomembranoase, care compensează creșterea presiunii LCR, cu aspectul clinic tipic de hidrocefalie. În acest stadiu există deja o diminuare a substanței cerebrale prin presiune; totuși mantia cerebrală este încă destul de bine reprezentată.

Stadiul III, în care din cauza creșterii progresive a tensiunii LCR și a acumulării sale în cantitate mare, are loc o oprire în creștere a țesutului nervos, iar cel existent este supus unei distrucții din ce în ce mai rapide, mantia cerebrală reducându-se progresiv la o peliculă transparentă, străbătută de o rețea de vase subțiri, relicvă a rețelei vasculare cerebrale. În același timp, pielea devine foarte întinsă și subțire, cu tendință la escare la punctele de contact cu așternutul. În acest stadiu este aproape totdeauna prezentă o hipertonie generalizată. Această evoluție nu este însă obligatorie. Chiar hidrocefaliile evolutive nu ajung toate în stadiul III, copii putînd deceda prin tulburări neurovegetative sau diverse infecții încă în stadiul II.

Unele hidrocefalii se stabilizează spontan. Schick și Matson (1961) definesc stabilizarea hidrocefaliei (*arrested hydrocephalus*) astfel: încetarea totală a creșterii capului, pînă cînd creșterea copilului ajunge din urmă nivelul de mărime a capului, după care creșterea capului se rezumă la o proporție normală. Nu sînt astfel incluse în definiție cazurile în care ritmul de creștere a capului scade, dar continuă, astfel încît curba de creștere rămîne deasupra normalului. Noi nu sîntem de această părere și susținem că, în hidrocefalia stabilizată, curba de creștere a capului devine paralelă cu cea normală. Privitor la procentul de stabili-

zare spontană a hidrocefaliei, după Klein (1958) acesta este de 5%, în timp ce Laurence și Coates (1962) apreciază că 46% din toate hidrocefaliile ar evolua spre o oprire spontană, fără a avea urmări importante. Matson (1966) susține că, exceptând grupul hidrocefaliilor cu meningo-mielocele, hidrocefalia se stabilizează spontan și complet foarte rar în primii 2 ani ai vieții. El apreciază că oprirea hidrocefaliei se face după 2 ani — la 3, 4 și 5 ani.

Noi credem că procentul de 5 dat de Klein (1958) este prea mic, dar și cel de 46 (Laurence și Coates, 1962) ni se pare exagerat, cu atât mai mult, cu cât autorii susțin și o bună funcționalitate în aceste cazuri. Dar și hidrocefaliile stabilizate rămân nesigure. Ele se pot *decompensa* în orice moment, redevenind evolutive, cu fenomene grave de hipertensiune intracraniană (HIC). Aceasta se observă, mai ales, după un traumatism, efort, boală intercurrentă și în special în cazurile când se încearcă o puncție lombară sau pneumoencefalografie. *Deci, la hidrocefalii compensați, aceste manevre sînt interzise, ducînd foarte ușor la decompensarea hidrocefaliei stabilizate.* Dealtfel Ransohoff (1966) preferă, în locul termenului de „hidrocefalie stabilizată spontan“, pe acela de „hidrocefalie compensată spontan“.

Klein (1958) recomandă pentru aprecierea vitezei de evoluție a hidrocefaliei un calcul, raportînd mărirea perimetrului cranian al copilului hidrocefal față de creșterea perimetrului cranian al copilului normal. Formula este următoarea:

$$A = \frac{Y-X}{A}, \text{ în care } Y \text{ este mărirea perimetrului cranian în cm pe}$$

o perioadă dată la copilul hidrocefal: X este mărirea perimetrului cranian la copilul normal în aceeași perioadă; A reprezintă proporția măririi. Acest raport, — care este 0 la hidrocefalul compensat —, este cu atât mai ridicat, cu cât creșterea capului este mai mare.

Cei mai mulți hidrocefali netratați (vorbind de hidrocefalii care nu pot beneficia de tratament etiopatogenic) decedează în primele 18 luni prin insuficiență cardio-respiratorie, datorită compresiunii bulbului prin hipertensiune intracraniană (Laurence, 1958).

Prognosticul hidrocefaliei active, evolutive, a sugarului este privit și azi încă cu mult pesimism. Pediatriul — primul care vede copilul hidrocefal —, îl încredințează neurochirurgului cu mult scepticism și adesea tardiv. Statisticile mari din întreaga lume (Schick și Matson, 1961; Foltz și Shurtleff, 1963; Pertuiset și colab., 1964; Yashon, 1963; Lepoire și Lapras, 1967) atestă un prognostic mai favorabil în cazurile operate, decît în cele neoperate. Studii pe sute de cazuri (Laurence, 1958; Yashon, 1963; Matson, 1966) au dovedit că 60% din cazurile de hidrocefalie netratate, mor în primele 18 luni, iar la cei care supraviețuiesc șansele opririi spontane a hidrocefaliei și viitorul funcțional sînt cu aproximativ 30% mai reduse decît la copiii tratați chirurgical. Pentru prognostic este deosebit de important timpul scurs de la momentul debutului pînă cînd hidrocefalia este recunoscută și tratată. Trebuie să avem o rezervă față de hidrocefaliile congenitale foarte manifeste la naștere, care au dus la nașteri distocice, laborioase sau au necesitat chiar operația cezariană. Desigur, cu cât compresiunea cerebrală apare la un creier mai imatur, cu atât distrucțiile sînt mai mari. Dar în aceste ca-

zuri, pe lângă leziunea congenitală, se mai adaugă și traumatismele obstetricale, care agravează și mai mult leziunile cerebrale. Deci, prognosticul depinde de distrucția și leziunile parenchimului cerebral, de stadiul de evoluție a hidrocefaliei și, mai ales, de timpul scurs de la debut pînă la intervenția chirurgicală. Este ușor de conceput că prognosticul va fi mai nefavorabil cînd scoarța cerebrală este redusă la cîțiva milimetri. Un cortex care are încă 2—3 cm grosime, cu circumvoluții de formă aproape normală, are multe șanse de a-și recăpăta funcțiile după reducerea hipertensiunii. Vasele, care păstrează mult timp un calibru suficient și vascularizează un cortex redus ca volum, pot să mențină o activitate satisfăcătoare, pentru a da copilului o capacitate intelectuală aproape normală. Azi se apreciază că o mantie cerebrală redusă chiar pînă la 1 cm grosime este capabilă încă de o revenire a parenchimului pentru o capacitate funcțională normală.

Tratament. Hidrocefalia activă, evolutivă, beneficiază numai de tratament chirurgical. Tratamentele medicale sînt ineficiente sau au acțiune foarte limitată și temporară. Ele vor fi aplicate doar în perioada de observare, adică pînă la precizarea diagnosticului de hidrocefalie și pînă la aplicarea tratamentului operator. Acestea constau în terapie deshidratantă diuretică (Ederen — Diamox), osmoterapie cu manitol 20% etc. Radioterapia plexurilor coroide și injectarea intraventriculară de fosfor radioactiv au efect pasager sau sînt ineficace. Puncțiile lombare sau ventriculare pot reduce hipertensiunea, dar au efect de scurtă durată, urmate fiind de hipersecreția LCR; în plus, puncțiile repetate cresc riscul suprainfecției bacteriene.

Intervenția chirurgicală rămîne singurul tratament curativ logic. Indicația operatorie ridică probleme deosebite.

Un principiu esențial al indicației operatorii este acela al precocității intervenției. Schick și Matson (1961) afirmă că amînarea operației într-o hidrocefalie este de condamnat. Ei sînt gata să accepte riscurile operației la orice vîrstă, pentru a îmbunătăți proporția copiilor cu inteligență normală. Nu trebuie să ținem seama de eventualitatea unei stabilizări spontane a hidrocefaliei, întrucît aceasta nu poate fi prevăzută. Momentul optim pentru intervenție este vîrsta sub 1 an, înainte de a apărea dismorfia craniului — după Matson (1963) chiar pînă la 2 ani; după această vîrstă deficitul mintal (prin insuficienta dezvoltare a creierului) este aproape constant.

Tratamentul chirurgical urmărește: îndepărtarea cauzelor hidrocefaliei, oprirea evoluției hidrocefaliei și asigurarea unui viitor funcțional pentru copil, familie și societate.

În cazurile cu hidrocefalie simptomatică, tratamentul este etiopatogenic; astfel, în tumorile cerebrale, abcese, hematoamele intracraniene la sugar, intervenția operatorie se adresează ablației lor. În hidrocefaliile obstructive determinate de procesele de arahnoidită ale fosei cerebrale posterioare sau malformația Arnold-Chiari la sugar, intervenția directă pe aceste leziuni are un caracter temporar, întrucît aderențele arahnoidiene se refac foarte repede la sugar și copiii mici. În ceea ce privește tratamentul hidrocefaliei prin stenoză de apeduct, unii autori utilizează metoda repermeabilizării apeductului, dar această intervenție este grevată de o mortalitate ridicată.

Contraindicațiile intervenției chirurgicale sînt: prezența semnelor de atingere neurologică, ca cecitate, hipertonie generalizată, nistagmus spontan, tulburări de deglutiție, hemiplegie etc.; malformațiile congenitale concomitente ale SNC sau ale altor organe; hiperalbuminorahia care depășește 1 g‰; mantia cerebrală sub 1 cm grosime (studiu prea avansat); perimetrul cranian care depășește 50 cm în primele 6 luni de viață; distrofia accentuată sau stare generală alterată; hidrocefalia neevident evolutivă; hidrocefalia internă fără presiune crescută; bolile infecțioase craniocerebrale (meningoencefalite, piodermite), care pot duce la o generalizare a infecției.

Dintre toate acestea, contraindicația absolută este reprezentată doar de infecții (septicemie, meningită, ventriculită). Celelalte contraindicații sînt induse de rezultatele postoperatorii slabe la care ne putem aștepta și privesc în special viitorul copilului. Contraindicațiile rezidă și în posibilitățile noastre actuale limitate (privitor la echipamentul tehnic) de a satisface toate necesitățile operatorii pentru o hidrocefalie, ceea ce impune o selectare a cazurilor, în sensul perspectivei de viitor a copilului.

Reducerea presiunii intraventriculare se poate face prin diminuarea secreției LCR sau derivarea lichidului intraventricular fie intracranian, fie extracranian. În acest sens, în chirurgia hidrocefaliei se efectuează trei tipuri de operații: 1) rezecția plexurilor coroide; 2) drenaje intracraniene; 3) drenaje extracraniene. Toate aceste metode tind la reducerea presiunii intraventriculare a LCR, adică la restabilirea echilibrului hidrodinamic și nu acționează asupra factorului etiologic al hidrocefaliei. Procedul de a diminua secreția LCR constă în *rezecția sau coagularea plexurilor coroide din ventriculii laterali* prin diferite metode. La majoritatea neurochirurgilor cu experiență mare în hidrocefalie, această metodă nu a dat rezultate satisfăcătoare (Matson, 1963; Cassinari și colab., 1963; Arseni și colab., 1956 și 1966).

Metodele de drenaj intracranian (perforarea lamei supraoptice, ventriculocisternostomia posterioară tip Torkildsen) se utilizează numai în hidrocefalii obstructive și, dintre acestea, numai acolo unde există siguranța unei bune resorbții. Ele nu au indicație în hidrocefalia sugarului.

Dintre metodele de drenaj al lichidului ventricular, se folosesc în prezent doar *metodele de drenaj extracranian cu valve automate*. Procedeele de drenaj extracranian al lichidului ventricular sînt foarte numeroase. Ca loc de drenare se utilizează diferite cavități, organe sau sisteme, prin intermediul unor tuburi și valve. Actualmente se utilizează două procedee: drenajul cu valve ventriculo-cardiac și ventriculo-peritoneal.

Avantajele metodelor ventriculo-cardiace de drenaj sînt: tehnică chirurgicală simplă, traumă operatorie minoră, adaptabilitate la vîrstele foarte mici, toleranță bună, posibilitate de control radiologic, reintervenție chirurgicală la nevoie — la fel de simplă. Inconveniente sînt: blocajul tubulaturii și al valvei, creșterea copilului și scurtarea tubulaturii, prezența de aer în valvă sau tubulatură, împiedicînd circulația LCR, deconectarea tubulaturii, complicații infecțioase și, în fine, complicații tardive cardio-vasculare și pulmonare.

Datorită complicațiilor amintite mai sus și revizuirilor iterative, necesare uneori pentru a menține funcționarea drenajului ventriculo-cardiac, o serie de autori preferă metoda drenajului ventriculo-peritoneal. Această metodă evită complicațiile cardio-vasculare și pulmonare, care de altfel sînt foarte rare, în schimb infecțiile și obstruarea cateterului abdominal sînt mai frecvente. Urmărirea postoperatorie este de prea scurtă durată și numărul de bolnavi operați cu această metodă este încă redus pentru a putea emite aprecieri.

Rezultate. Statisticile referitoare la rezultatele hidrocefaliilor operate variază foarte mult. Mai puțin dependente de felul valvei implantate (adică dacă s-a utilizat sistemul de valve după Pudenz sau după Holter), rezultatele depind mai mult de criteriile statistice, printre care durata de urmărire postoperatorie joacă un rol deosebit de important. De aceea, pe aceeași cazuistică rezultatele pot fi diferite, după cum sînt apreciate imediat postoperator, la externarea din spital sau după un



Fig. 38 — a — băiat de 5 ani, operat la vîrsta de 3 luni pentru hidrocefalie;
b — fetiță de 6 ani, operată tot la vîrsta de 3 luni pentru hidrocefalie — ambii
cu dezvoltare psiho-motorie corespunzătoare vîrstei.

timp de control și urmărire mai îndelungat, de 6 luni, 1 an, 5 ani etc. Din experiența noastră reiese că complicațiile operatorii la copiii hidrocefali sînt cu atît mai frecvente, cu cît timpul de urmărire postoperatorie este mai lung. Astfel putem să ajungem, cu timpul, ca revizuirile de tubulatură să fie mai frecvente într-o clinică, decît aplicarea inițială a sistemului de drenaj. Rezultatele depind în mare măsură de indicațiile operatorii puse corect și la timp. Evaluarea rezultatelor îndepărtate se bazează pe criteriile de apreciere a gradului de dezvoltare psiho-motorie.

Astfel, Guidetti și colab. (1969), pe o serie de 200 de copii operați pentru hidrocefalie netumorală, cu o perioadă de urmărire între 1 și 8 ani, după criteriul de mai sus, prezintă următoarele rezultate: slabe 40 (20%); bune 77 (38,5%); excelente 35 (17,5%); decese 18 (9%); neurmărite 30 (15%); complicații 78 (39%); revizuri 73 (36,5%); la 12 (6%) dezvoltarea psiho-motorie era bună, deși valva Pudenz aplicată nu funcționa.

În Clinica de neurochirurgie din București au fost operate în perioada 1963—1977 un număr de 416 cazuri de hidrocefalie la sugar (procese înlocuitoare de spațiu excluse), cu o perioadă de urmărire postoperatorie între 1 și 14 ani. Dintre acestea, 15 (3,6%) au decedat, iar 52 nu au mai revenit la control. Din cele 349 de cazuri operate urmărite, au fost obținute rezultate excelente la 89 (24,9%), bune la 189 (55,3%) și slabe la 71 (19,8%). Complicațiile postoperatorii au apărut la 87 de copii (24,3%), dintre care 21 (5,8%) infecțioase și 63 (17,6%) mecanice, care au necesitat revizuirea tubulaturii de drenaj. La acești 63 de copii s-au practicat 85 de revizuri, și anume la 42 de pacienți o dată, iar la 21 de pacienți între 2 și 5 ori. Cele mai multe complicații mecanice, s-au înregistrat la nivelul cateterului ventricular (fig. 38, a, b).

Subliniem că nu există o corelație perfectă între circumferința craniului și rezultatele clinice bune. De asemenea, nu există o relație absolută între grosimea mantiei cerebrale și capacitatea funcțională a creierului. De aici rezultă că nu atât dimensiunea hidrocefaliei determină viitorul funcțional al copilului, cât leziunile propriu-zise ale parenchimului cerebral.

1.2.3. MALFORMAȚIILE CRANIO-VERTEBRALE

Constituie un grup important de malformații congenitale, în care sînt incluse lacunele craniene congenitale, anomaliile joncțiunii cranio-rachidiene și craniostenozele.

1.2.3.1. LACUNELE CRANIENE CONGENITALE

Termenul de lacune craniene include toate zonele cu transparentă radiologică crescută, datorită unei pierderi totale sau parțiale de substanță osoasă, limitate de o porțiune osoasă normală sau modificată. În cadrul lacunelor craniene, la copil se impun, atât ca frecvență, cât și ca probleme de diagnostic, lacunele craniene congenitale — adevărate malformații osoase.

Aceste malformații congenitale pot fi clasificate după aspectul radiologic (Galine, 1954) în trei grupe:

1. Malformații lacunare osoase izolate la nivelul boltei (lacunele parietale congenitale).
2. Malformații lacunare osoase de linie mediană, care cuprind:
 - meningoencefalocelele;
 - sinusul dermal;
 - sinusul pericranian.
3. Malformații lacunare osoase multiple ale craniului (craniul lacunar al nou-născutului).

Insistăm de la început asupra importanței examenului radiologic al craniului în diagnosticarea acestor malformații.

1.2.3.1.1. MALFORMAȚII LACUNARE OSOASE CRANIENE IZOLATE

Lacunele parietale uni- sau bilaterale congenitale, denumite și *găuri parietale congenitale*, sînt cunoscute de mult timp. Bonnaire (1891) realizează primul studiu riguros asupra existenței în osul parietal a două lacune perceptibile, simetrice, congenitale, cunoscute actualmente sub numele său — „lacunele Bonnaire“.

Pe clișeele radiografice, lacunele apar situate în regiunea oaselor parietale, postero-superior, bilateral, simetrice ca situate și formă, ovale, cu axul mare dispus antero-posterior. Lungimea lor variază de la 0,5 la 6 cm. Marginile lacunelor sînt netede, regulate, subțiri, fără reacție de osificare.

Anatomic, lacunele sînt complete, lipsite de straturile osoase, fiind închise printr-o membrană fibroasă. Ele sînt separate de sutura parietală printr-o punte osoasă constantă de 0,5—2 cm.

Lacunele parietale congenitale sînt considerate de toți autorii ca familiale și ereditare, cu transmitere genetică dominantă, fără a avea vreo semnificație patologică (Krajewski, 1969).

Etiopatogenic, sînt emise multiple ipoteze, dintre care amintim: a) posibilitatea persistenței fontanelei parietale accesorii, care se închide doar pe linia mediană, părțile laterale rămînînd deschise (Pendergrass și colab., 1956); b) existența unei tulburări de osificare la nivelul găurilor parietale normale (Gayard, 1939).

Clinic, aceste malformații au o evoluție staționară sau pot prezenta o închidere progresivă. Deseori se constată ca malformații coexistente: hidrocefalie, meningoencefalocele, palatoschizis, *spina bifida*, poli-dactilie etc.

Prognosticul acestor afecțiuni este bun. Ele nu necesită nici un fel de tratament general sau local. Cu toate acestea, Robinson (1962) indică, în defectele mari parietale bilaterale, efectuarea unei cranioplastii.

1.2.3.1.2. MALFORMAȚII LACUNARE OSOASE DE LINIE MEDIANĂ

Aceste malformații osoase constau în prezența unei lacune craniene ovalare sau rotunde pe linia mediană sau imediat paramedian, care permite comunicarea între interiorul cutiei craniene și exterior.

Anatomic, ele sînt lacune complete, cu margini rotunde, netede, libere, fiind de altfel un simplu orificiu de comunicație.

În acest grup pot fi cuprinse lacunele ce participă la formarea: a) *meningoencefalocelilor* — în acest caz lacunele osoase permit hernierea la exterior a conținutului cutiei craniene (meninge, țesut nervos); nu există un raport direct între dimensiunea meningoencefalocelului și cea a lacunei craniene; b) *sinusurile dermale congenitale* — la care lacunele osoase craniene permit trecerea traiectului fistulos de la tegumente spre profunzime; c) *sinusurile pericraniene* — lacunele craniene în acest caz permit comunicarea pe linia mediană între o dilatație (ectazie) venoasă exocraniană și sinusul longitudinal superior (fig. 39, a, b); diagnosticul malformației poate fi presupus în urma modificărilor ectaziei venoase secundare creșterii sau descreșterii presiunii intracraniene sau intratoracice. Desigur că sinografia, angiografia cerebrală și, mai ales,

injectarea directă a unei substanțe de contrast iodate în ectazia venoasă exocraniană vor evidenția comunicarea cu sinusul longitudinal superior, deci se va putea pune diagnosticul de sinus pericranian (Ohta și colab., 1975).

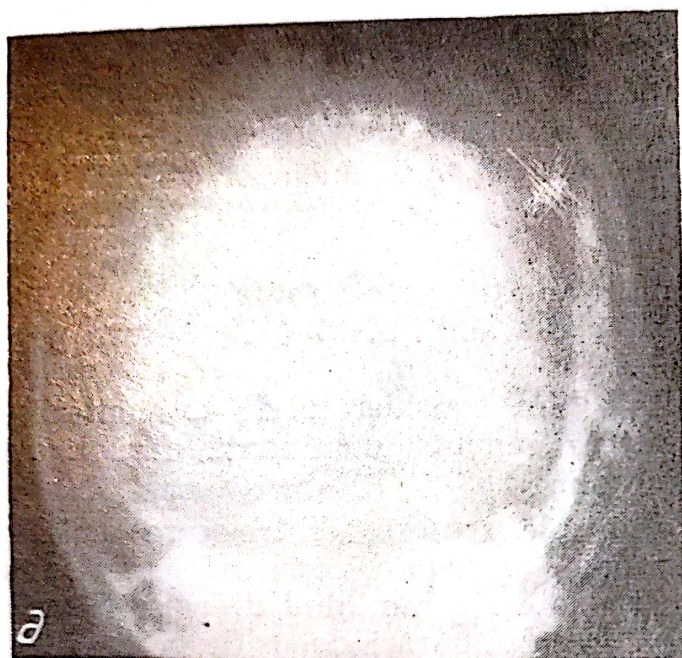
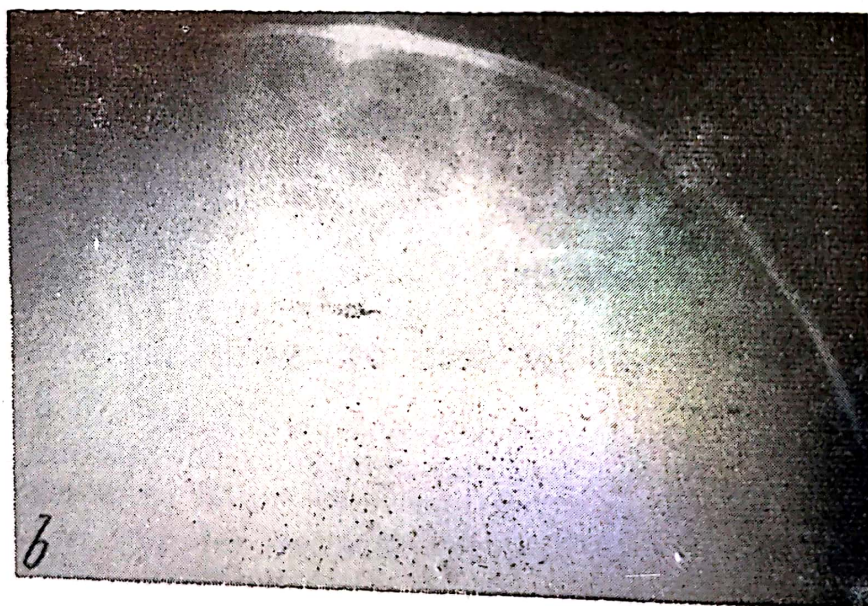


Fig. 39 — a — radiografie craniană simplă (poziție occiputsemi-axială); se constată o lacună craniană mediană — sinus pericranian; b — radiografie craniană simplă (poziție tangențială parietală): se constată imagini lacunare multiple cu aspect de rețea.



Aspectul radiologic al lacunelor de linie mediană, datele clinice, alături de diferitele probe paraclinice (transiluminare — în cazul megingoencefalocelilor, fistulografie — în cel al sinusurilor dermale, flebografie — în cazul sinusurilor pericraniene) fac ca diagnosticul acestor lacune să fie destul de ușor.

1.2.3.1.3. MALFORMAȚII LACUNARE OSOASE MULTIPLE ALE CRANIULUI (CRANIUL LACUNAR AL NOU-NĂSCUTULUI)

Craniul lacunar al nou-născutului reprezintă o malformație congenitală caracterizată prin multe arii lacunare, slab mineralizate, mai mult

sau mai puțin juxtapuse, separate unele de altele prin creste de os normal sau mai dens. Afecțiunea este consecința unui defect de osificare a oaselor bolții craniene.

Afecțiunea este relativ frecventă; astfel, după Hartley și Burnett (1944), 0,7—0,8% din nou-născuți prezintă craniu lacunar. După gradul modificărilor osoase, în cadrul acestei malformații se pot distinge două grupe: a) *craniul lacunar* — în care susținerea oaselor bolții nu este prea accentuată; b) *craniul fenestrat* — în care apar modificări foarte avansate ale calvariei.

Patogenia afecțiunii nu este încă elucidată. Astfel, se încearcă explicarea fie printr-o tulburare de osteogeneză de tipul distrofiilor osoase, fie (insistându-se asupra asocierii frecvente cu meningomieloccelele) prin scurgerea permanentă a LCR, encefalul fiind în contact nemijlocit cu calota, fapt care determină subțierea bolții craniene în dreptul circumvoluțiilor.

Pe clișeele radiografice se constată numeroase insule de demineralizare. Aceste insule, transparente, de diferite dimensiuni, ovalare, net conturate, așezate unele lângă altele, sînt separate de septuri înguste de os dens, anastomozate în rețea. Din aceste motive afecțiunea mai este denumită: „craniu cu creste“, „craniu în grilaj“, „craniu alveolar“. Septurile osoase amintesc, prin orientarea lor, de șanțurile dintre circumvoluții. Imaginile lacunare sînt situate bilateral, dar nesimetric, interesînd preferențial osul parietal. Oasele bolții sînt mult subțiate, aspectul normal punîndu-se în evidență doar occipital — zonă mai puțin afectată. Arhitectura organizată a osului nu este respectată. Lamelele osoase sînt dispuse anarhic, iar porțiunile lacunare prezintă o mare sărăcie vasculară.

Clinic, palparea craniană constată obiectiv unele zone cu consistență scăzută, corespunzînd exact zonelor radiologice de lipsă osoasă. Malformația este rar izolată, coexistînd de obicei cu hidrocefalia congenitală, *spina bifida*, palatoschizisul, anomalii costale.

Diagnosticul în formele tipice, multilacunare, este relativ simplu. Probleme de **diagnostic diferențial** se impun, în cazurile în care modificările osoase nu sînt prea accentuate, cu impresiunile digitale din sindromul de HIC și cu cele din craniostenoză. Aspectul local cranian — imaginea lacunelor, suturilor, fontanelor — și contextul clinic general vor impune diagnosticul de craniu lacunar.

Prognosticul afecțiunii este foarte bun în cazurile de craniu lacunar izolat, mineralizarea zonelor lacunare producîndu-se rapid. În cazurile plurimalformative, prognosticul este sever.

*

În concluzie, *insistăm asupra importanței diagnosticului radiologic al lacunelor craniene la copil*, care este cu atît mai necesar, cu cît se asociază și alte malformații (*spina bifida*, gură de lup, anomalii costale, anomalii ale extremităților etc.). Diagnosticul radiologic al acestor malformații congenitale este ușor în formele tipice, lacunele craniene congenitale punînd probleme de diagnostic diferențial, în formele atipice, cu toate lacunele craniene posibile la copil (traumatice, osteotice, tumo-

rale, generate de maladii de sistem etc.). Diferențierea se va face folosind contextul alcătuit din examenul radiologic, examenul clinic și probele biologice. Prognosticul lacunelor craniene congenitale este bun când ele constituie singura malformație. În stările plurimalformative, prognosticul devine sever (Wackenheim, 1960).

1.2.3.2. MALFORMAȚIILE CONGENITALE ALE JONCȚIUNII CRANIO-RAHIDIENE

Malformațiile congenitale ale joncțiunii cranio-rahidiene (occipito-cervicale), prin afectarea creierului posterior, măduvei cervicale superioare și a ultimelor perechi de nervi cranieni, sînt responsabile de variate tablouri clinice neurologice, uneori cu evoluție gravă.

Insistăm asupra faptului că un diagnostic radiologic de malformație osoasă în această regiune nu poate explica, întotdeauna, multitudinea simptomelor nervoase. Relațiile etiopatogenice dintre malformația osoasă și leziunea neurologică sînt foarte variate, uneori constituind o coincidență întîmplătoare, iar altele avînd relații de cauzalitate directă (vasculară, arahnoidiană, compresivă, osoasă). De aici, rezultă dificultatea unui diagnostic corect neurochirurgical și, deci, dificultatea unei terapii corespunzătoare, eficiente. La acestea adăugăm că malformațiile osoase ale joncțiunii apar deseori asociate între ele, pe de o parte, iar pe de altă parte, există și posibilitatea unei anomalii de structură nervoasă (malformația Arnold-Chiari), realizîndu-se astfel tablouri clinico-radiologice complexe. La copil, aceste malformații pot deschide tabloul clinic atît prin semnele locale și neurologice, cît și prin semne de hipertensiune intracraniană, datorită hidrocefaliei interne obstructive dezvoltate în timp. De multe ori diagnosticul inițial este de tumoare de fosă cerebrală posterioară sau de trunchi cerebral, siringomieli, compresii medulare cervicale, malformație Arnold-Chiari, afecțiuni degenerative cerebeloase sau chiar scleroză multiplă (McRae, 1969). Investigațiile radiologice simple sau cu substanță de contrast vor putea diagnostica multiplele anomalii de joncțiune cranio-spinală.

Aceste anomalii osoase sînt compatibile cu o stare normală, rămînd asimptomatice toată viața sau manifestîndu-se clinic de obicei în decadele a II-a—a IV-a. Tocmai raritatea manifestărilor clinice la copil, deși anomaliile osoase sînt congenitale, ne determină la o prezentare succintă a multiplelor malformații ale joncțiunii cranio-rahidiene.

Asupra malformațiilor joncțiunii cranio-rahidiene se pot distinge patru perioade de acumulare a cunoștințelor în literatura medicală (Garcin și Oeconomos, 1953):

1. Perioada descoperirilor anatomice și a descrierii malformațiilor.
2. Perioada stabilirii unei corespondențe între anomaliile osoase și simptomele neurologice (Homen, 1901).
3. Perioada diagnosticului radiologic și a investigării tomografice, care începe cu lucrările lui Schüller (1940).
4. Perioada chirurgicală, care debutează cu intervențiile decompresive efectuate de Ebenius (1934), după care urmează multiple observații izolate sau pe serii largi de intervenții chirurgicale decompresive în malformațiile craniorahidiene. Menționăm intervențiile chirurgicale

efectuate de Garcin și Oeconomos (1953) pe 11 cazuri, McRae și Barnum (1953) pe 12 cazuri, Spillane și colab. (1957) pe 24 de cazuri, Gatai (1957) pe 18 cazuri, Dieckmann (1956) pe 18 cazuri, Driesen și Schmidt (1971) pe 75 de cazuri. La copil, Ingraham și Matson (1954) recomandă intervenții chirurgicale decompressive prin laminectomie la nivelul lui C_1 — C_3 și craniectomie suboccipitală. Acești autori insistă asupra momentului operator cât mai precoce, imediat după apariția semnelor de hipertensiune intracraniană sau a suferinței creierului posterior.

De la lucrarea de sinteză radiologică și clinică redactată de Garcin și Oeconomos (1953), au fost efectuate numeroase monografii: a lui Schmidt și Fischer (1960) asupra modificărilor osoase, a lui Dieckmann (1966) asupra datelor clinice și angiografice, a lui Driesen și colab. (1966) asupra procedeele operatorii, a lui Klaus (1969) asupra impresiunii bazilare, a lui Driesen și Schmidt (1971) asupra întregului complex clinico-radiologic și a rezultatelor operatorii, a lui Baleriaux-Waha și colab. (1977) asupra rezultatelor tomografiei computerizate în aceste anomalii ale joncțiunii cranio-vertebrale.

Clasificare. Extrem de variate, malformațiile joncțiunii cranio-rachidiene pot afecta diferitele elemente osoase componente ale regiunii mod izolat sau complex. Astfel, clasificarea ce folosește criterii anatomice (Brocher, 1955) cuprinde:

1. Malformațiile bazei craniului: platibazie, hipoplazia osului occipital, impresiunea bazilară, anomalii ale găurii occipitale, vertebră occipitală etc.

2. Malformațiile atlasului: occipitalizarea atlasului, *spina bifida* la nivelul lui C_1 , agenezie de arc posterior etc.

3. Malformațiile axisului: anomalii ale apofizei odontoide, dislocăție atlanto-axoidiană, blocuri vertebrale congenitale etc.

Din grupul numeros al acestor malformații prezentăm impresiunea bazilară, platibazia și sindromul Klippel-Feil, afecțiuni cu frecvență crescută.

1.2.3.2.1. IMPRESIUNEA BAZILARĂ

Este o anomalie osoasă caracterizată printr-o gaură occipitală situată foarte sus, deasupra punctului decliv al fosei posterioare, ca urmare a aplaziei sau hipoplaziei porțiunii bazale a osului occipital. Ca urmare, fosa posterioară este redusă și coloana cervicală (atlas — axis) este ascensionată.

Pentru definirea afecțiunii, sînt folosite numeroase repere radiologice, dintre care amintim ca mai des utilizate:

- a) Linia Chamberlain, care reunește palatul osos cu marginea posterioară a găurii occipitale pe radiografia de profil. În mod normal, vârful apofizei odontoide nu atinge această linie, impresiunea bazilară putînd fi afirmată doar la o depășire de 7 mm (Bull și colab., 1965) (fig. 40 a, b).

- b) Linia McGregor, care reunește extremitatea posterioară a palatului osos cu punctul cel mai decliv al osului occipital, apofiza odontoidă aflîndu-se sub această linie. Cînd odontoida prezintă o depășire

de 9 mm, se poate afirma existența impresiunii bazilare (Bull și colab. 1955).

c) Linia bimastoidiană, descrisă de Fischgold și Metzger, care unește vîrfurile celor două apofize mastoide. La normal, vîrfurile apofizei odontoide se află cu 2—3 mm deasupra sau dedesubtul acestei linii. Afir-

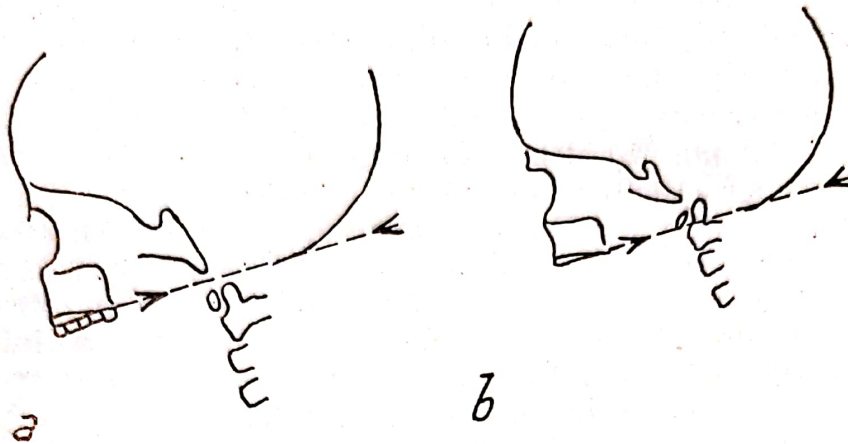


Fig. 40 — Presentare schematică a liniei Chamberlain:
a — aspect normal; b — impresiune bazilară.

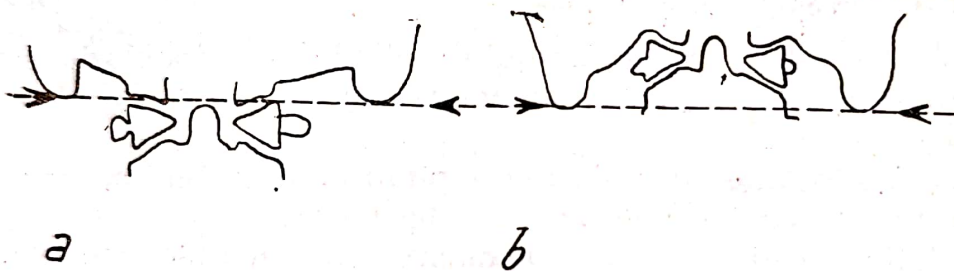


Fig. 41 — Presentare schematică a liniei bimastoidiene (Fischgold și Metzger):
a — aspect normal; b — impresiune bazilară.

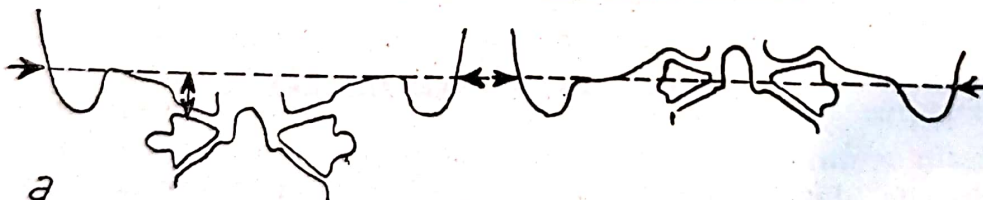


Fig. 42 — Presentare schematică a liniei digastrice (Fischgold și Metzger):
a — aspect normal; b — impresiune bazilară.

marea impresiunii bazilare se poate face la o depășire de 7 mm (Ferey și colab., 1956) sau de 14 mm (Fischgold și Metzger, 1961) (fig. 41 a, b).

d) Linia digastrică, descrisă de Fischgold și Metzger, care unește cele două șanțuri digastrice de pe apofizele mastoide. Distanța de apofiza odontoidă este, la normal, de 10,70 mm (Hink și colab., 1961) (fig. 42 a, b).

e) Unghiul Bull, format din planul atlasului și cel al palatului osos, care la normal este de $0,58^\circ$; valorile peste 13° indică impresiunea bazilară.

f) Unghiul Schmidt, obținut prin prelungirile interliniilor articulare condilo-atlantoidiene, care la normal este de 125° ; valorile peste 135° corespund impresiunii bazilare.

Se poate distinge impresiunea bazilară primară, congenitală, de impresiunea bazilară secundară, cîștigată, mult mai rară, care poate apărea în urma traumatismelor violente sau secundar unor boli ca rahitismul, hiperparatiroidismul, *osteogenesis imperfecta*, displazia cleido-craniană, acondroplazia etc. Ea poate coincide cu o malformație Arnold-Chiari sau cu o hidromielie.

Patogenic, majoritatea autorilor susțin teoria unei tulburări de dezvoltare embrionară, cu interesarea diferitelor elemente osoase ale bazei craniului, apărute în lunile a II-a—a III-a de viață intrauterină. Multiple malformații osoase ale joncțiunii cranio-rahidiene, alături de malformațiile nervoase posibile din această regiune, pledează tocmai pentru această origine. Cazuri de impresiune bazilară primară cu apariția familială au fost publicate de numeroși autori (Bull și colab., 1955; Crosato, 1960; Hurwitz și Shepherd, 1966; Titrud, 1965). Transmiterea genetică a impresiunii bazilare este dominantă, cu penetrabilitate și expresivitate variabile (Morariu și Țăranu, 1968).

Tablou clinic. Impresiunea bazilară predomină la sexul masculin, putînd fi complet asimptomatică sau manifestîndu-se clinic, de obicei, în decadele a II-a—a IV-a. Afecțiunea este rară la copil, întrucît la această vîrstă nu este simptomatică. Impresiunea bazilară este depistată cu totul întîmplător, cu ocazia unei investigații radiografice sau a unei intervenții chirurgicale în fosa posterioară, ca în cazul descris de Ingraham și Matson (1954). Datele clinice, extrem de variate, pot fi schematizate în semne locale și semne neurologice.

Semnele locale cuprind: gît scurt, implantarea joasă a părului pe ceafă, poziția anormală a capului (înclinare laterală sau rotație), algiile occipito-nucale spontane sau la efort, limitarea mișcărilor cervicale, torticollis recidivant.

Semnele neurologice grupează, în grade variate, o asociere de semne de afectare a creierului posterior (semne cerebeloase, atingerea ultimelor perechi de nervi cranieni etc.) cu semne medulare cervicale (monopareze cu evoluție spre tetraplegie, tulburări de sensibilitate de tip siringomielic, amiotrofii).

Insistăm asupra fenomenelor de hidrocefalie internă la copil, ca simptom clinic predominant sau asociat. Impresiunea bazilară cu o posibilă malformație Arnold-Chiari pot determina fenomene de hidrocefalie internă obstructivă prin afectarea circulației lichidiene.

Cauza tulburărilor neurologice este complexă, vasculară, lichidiană (arahnoidită) și direct compresivă osoasă. Mecanismul osos de „ascensiune” a apofizei odontoide în interiorul fosei posterioare (Fischgold și Metzger, 1952, 1961) rămîne cel mai important. Sindromul neurologic mai poate fi expresia manifestărilor unei malformații nervoase asociate (Arnold Chiari, siringomielie, hidromielie). Aceste fapte explică disproporția dintre tulburările nervoase marcate și gradele minore de impresiune bazilară.

Dealtfel, delimitarea diferitelor grade ale malformației osoase, în funcție de ascensiunea apofizei odontoide, a fost criticată, neavînd un

suport clinic (Gros și Wackenheim, 1964). Cu această ocazie trebuie să menționăm existența frecventă a anomaliilor cerebrale vasculare (Driesen și colab., 1966) și a arahnoiditei de fosă cerebrală posterioară (Garcin și Oeconomos, 1953).

Diagnostic. Reperele radiologice au mare valoare diagnostică în contextul coroborării cu datele clinice pentru punerea diagnosticului pozitiv (fig. 43 a, b). Toate aceste elemente statice nu sînt suficiente în

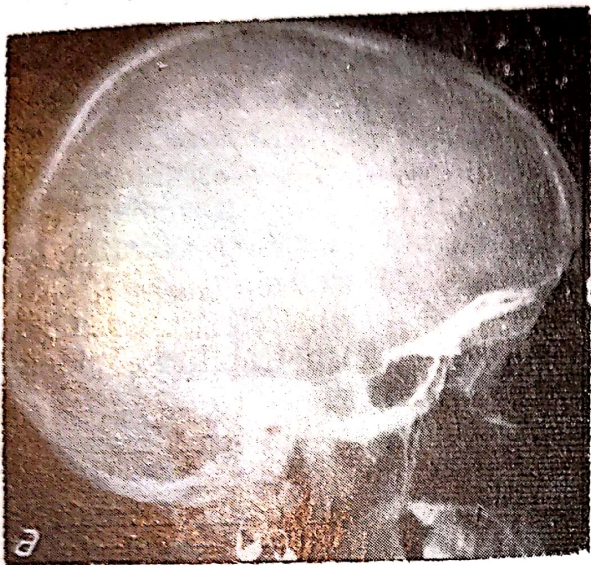


Fig. 43 — Impresiune bazilară cu platibazie.

a — craniu de profil (se constată platibazia);
b — tomografie cervicală (se constată invaginarea apofizei odontoide).

investigarea malformațiilor osoase crânio-spinale complexe. De aceea, examenul radiologic simplu trebuie completat cu tomografii, mielografii și arteriografie vertebrală (Spillane și colab., 1957). La aceste investigații, mai nou, trebuie să adăugăm și tomografia computerizată. Prin această investigație se pot evidenția aspectele joncțiunii crânio-spinale și interrelația dintre structurile osoase și sistemul nervos (Baleriaux-Waha, 1977).

Diagnosticul diferențial este uneori dificil, impresiunea bazilară putînd simula diferite afecțiuni, ca tumoare de fosă posterioară, compresiune medulară, arahnoidită de fosă posterioară, tumoare în regiunea găurii occipitale, siringomieli etc. La adolescent, se pune și problema sclerozei în plăci, eroare de diagnostic foarte frecventă (Potvliege și colab., 1968).

Afecțiunea prezintă o evoluție îndelungată, lent-progresivă sau cu perioade de remisiune. Agravarea bruscă a simptomelor se poate produce la pubertate prin infecții intercurrente sau, mai ales, după traumatisme. Godlewski și Dry (1963) atribuie traumatismelor 20% din cazurile de agravare sau chiar de debut al impresiunii bazilare.

Tratamentul afecțiunii este chirurgical și constă în decompresiune largă occipitală cu laminectomie cervicală superioară (C_1 — C_2), fără deschiderea *durei mater* (Fiser și Klaus, 1969). În caz de hidrocefalie in-

ternă marcată, de natură obstructivă, aspect frecvent la copii, Ferey și colab. (1956) preconizează ca prin timp o intervenție de derivare lichidiană. După un asemenea drenaj ventriculo-cardiac, decompresiunea suboccipitală se efectuează în timpul operator secund. Cazul publicat de Ingraham și Matson (1954) se referă la o fată de 11 ani, la care diagnosticul preoperator a fost de tumoră cervicală superioară. Intraoperator, acești autori au constatat o impresiune bazilară responsabilă de multiple manifestări neurologice.

1.2.3.2.2. PLATIBAZIA

Această malformație congenitală constă în aplatizarea bazei craniului, care se poate constata prin creșterea unghiurilor bazale descrise de Welker și Bogaard. Normal, unghiul Welker (nasion-centrul șei turcești-basion) este de 134° , iar unghiul Bogaard (nasion-vîrfurile tuberculului selar-basion) între 120° și 150° . Se poate afirma existența platibaziei la constatarea unui unghi Welker peste 134° și a unui unghi Bogaard peste 150° (Wackenheim, 1960).

Platibazia, ca malformație congenitală osoasă, poate exista izolat sau, mai frecvent, este constatată în cadrul unor sindrome plurimalformative. Cel mai des platibazia este asociația cu impresiunea bazilară. Platibazia izolată, congenitală, nu are nici un fel de semnificație clinică, fiind descoperită de obicei incidental, radiologic (fig. 44).

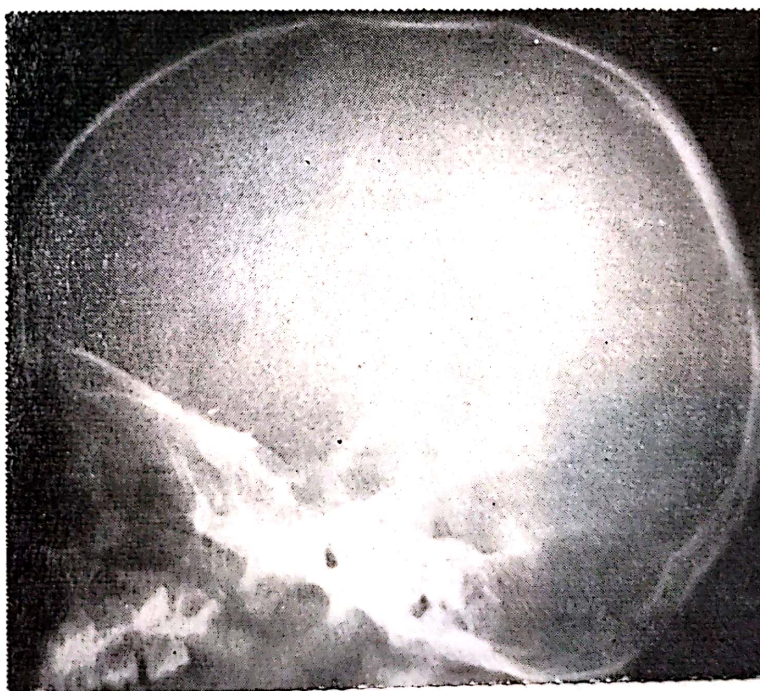


Fig. 44 — Radiografie craniană simplă (imagine de profil): se observă aspectul radiologic de platibazie.

1.2.3.2.3. OCCIPITALIZAREA ATLASULUI

Denumită și „bloc occipito-atlantoidian cu asimilarea atlasului”, malformația este frecventă în grupul mare de anomalii ale joncțiunii cranio-rahidiene. Dealtfel, Bharucha și Dastur (1964) constată 23 de cazuri de occipitalizare a atlasului din 40 de malformații ale joncțiunii cranio-spinale studiate. Această malformație poate să fie parțială sau

totală (asimilarea atlasului). Occipitalizarea atlasului este des asociată cu impresiunea bazilară. Desigur că prin asimilarea atlasului la osul occipital se produce o pronunțare a lordozei cervicale (Driesen și Schmidt, 1971) (fig. 45).



Fig. 45 — Radiografie de coloană cervicală (imagine de profil): se observă occipitalizarea atlasului, cu hiperlordoza cervicală.

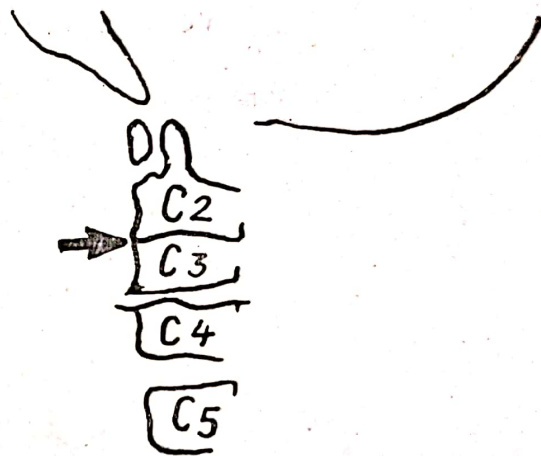


Fig. 46 — Prezentare schematică a malformației Klippel-Feil: fuziunea corpurilor vertebrale C_2-C_3 .

1.2.3.2.4. SINDROMUL KLIPPEL-FEIL

Malformație congenitală rară, uneori cu manifestare eredofamilială, individualizată de Klippel (1912) și Feil (1919), se caracterizează prin fuziunea congenitală și reducerea numerică a unui număr variabil de vertebre cervicale, cu rahischizis la primele arcuri posterioare. Simpla fuzionare a două sau mai multe vertebre cervicale (de obicei bloc vertebral C_2-C_3) constituie o formă minoră a acestui sindrom (fig. 46). Erskine (1946) consideră, în mod riguros anatomic, că trăsăturile constante ale sindromului sînt: sinostoza, turtirea vertebrelor cervicale, turtirea cu obliterarea discurilor intervertebrale, scurtarea coloanei cervicale și *spina bifida* la arcurile superioare.

Patogenic, sindromul Klippel-Feil este încadrat în grupul malformațiilor complexe disembrioplazice, datorate modificărilor survenite în viața embrionară (luna a III-a) prin traumatisme, infecții, presiune crescută a lichidului amniotic, ceea ce ar duce la decalaje în procesele de creștere și diferențiere a somitelor (Garcin și Oeconomos, 1953). Manifestarea acestei malformații congenitale se face de regulă în perioada adultă, datorită traumatismelor, eforturilor, infecțiilor. În cazul prezen-

tat de Stănescu și colab. (1965) elementul declanșator al simptomatologiei a fost pubertatea.

Tabloul clinic constă în semne locale și semne neurologice. Privitor la semnele locale, Spillane și colab. (1957) definesc o triadă caracteristică: gât scurt (aspectul de „oameni fără gât”), implantarea joasă a părului, limitarea mișcărilor cervicale, uneori torticolis. Afecțiunea se poate exterioriza numai prin semne locale; manifestările neurologice apar doar în legătură cu una din cazurile declanșatoare enumerate mai sus (în special traumatismul). Semnele neurologice de afectare a creierului posterior și a măduvei cervicale superioare (semne cerebeloase, atingerea ultimelor perechi de nervi cranieni, semne piramidale, tulburări de sensibilitate etc.) sînt explicate în principal prin modificările lichidiene și vasculare, datorite malformațiilor osoase și nervoase asociate din regiunea occipito-cervicală (Spillane și colab., 1957; Bharucha și Dastur, 1964). Uneori, în tabloul clinic pot trece pe primul plan fenomenele de hipertensiune intracraniană, datorite hidrocefaliei interne obstructive.

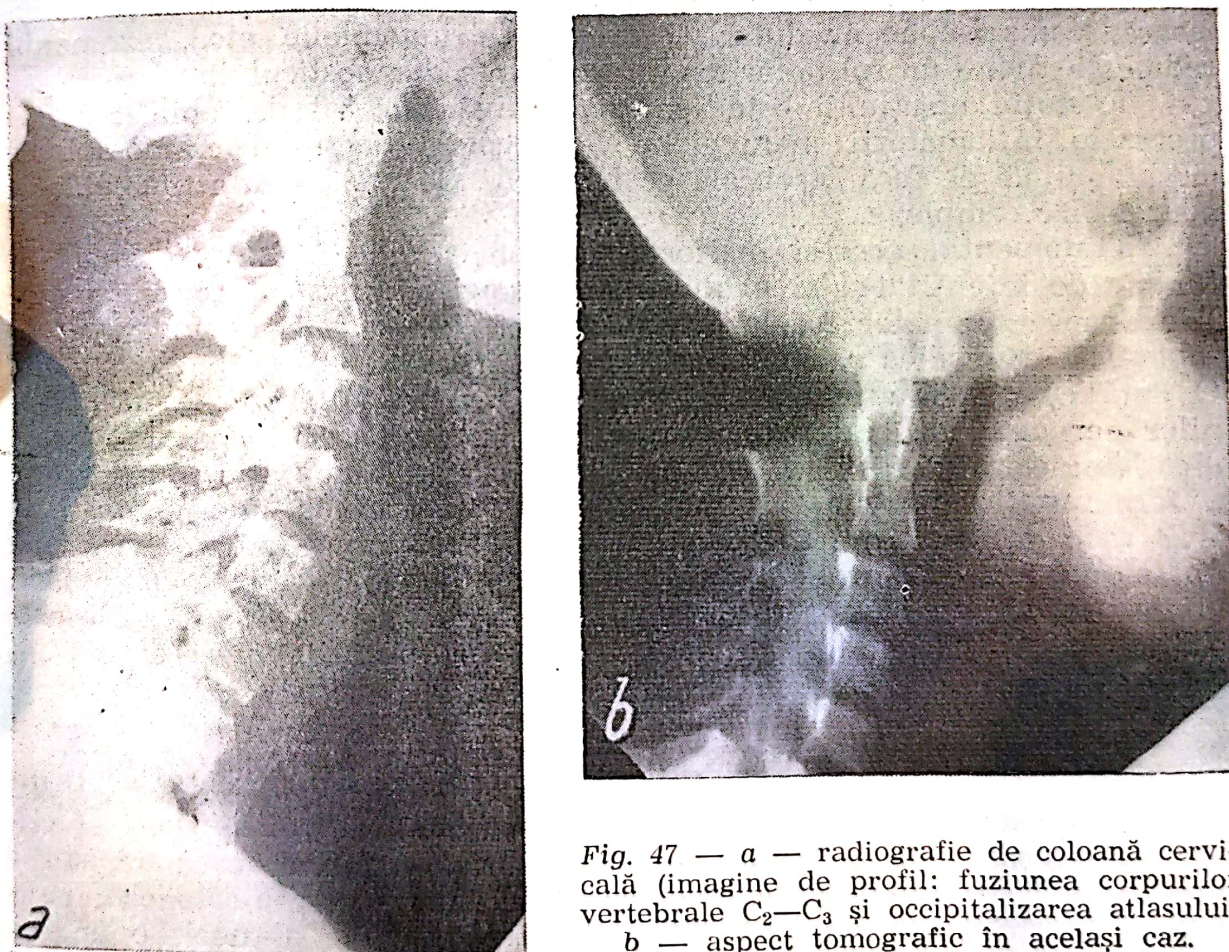


Fig. 47 — a — radiografie de coloană cervicală (image de profil: fuziunea corpurilor vertebrale C_2-C_3 și occipitalizarea atlasului; b — aspect tomografic în același caz.

În marea majoritate a cazurilor, sindromul Klippel-Feil este asociat cu alte malformații ale joncțiunii cranio-rahidiene (cel mai frecvent impresiunea basilară, dislocări atlanto-occipitale, malformații ale *axis*-ului etc.), precum și cu alte malformații somatice (sindrom Sprengel, sindactilie, *spina bifida*, *pterigium coli*, coastă cervicală etc.) sau nervoase (Arnold-Chiari, siringomieli, mielodisplazie etc.) (fig. 47 a, b).

De fapt, frecvența asociere a acestei malformații cu sindromul Sprengel (hipoplazie cu ridicare congenitală a omoplatului) a condus pe Laborde (1967) să susțină descrierea unui sindrom malformativ complex Klippel-Feil-Sprengel. Frecvența crescută a unor malformații asociate, în special de anomalii la nivelul coloanei vertebrale, ridică mai departe ipoteza unei transmiteri genetice în sindromul Klippel-Feil (Nicolas, 1971).

Diagnosticul afecțiunii se poate presupune clinic prin existența triadei caracteristice a semnelor locale și este confirmat de examenul radiologic. Investigațiile radiografice complexe și cele cu substanță de contrast au rolul de a depista malformațiile asociate și de a evidenția gradul de afectare a formațiunilor nervoase și vasculare din regiunea occipito-nucală. Pe baza examenului radiologic se pot identifica și tipurile anatomice de sindrom Klippel-Feil. Astfel, Feil (1919) a individualizat trei tipuri distincte: *tipul I* — fuziunea completă a coloanei cervicale; *tipul II* — blocuri parțiale cervicale; *tipul III* — reducerea numărului de vertebre cervicale, cu blocuri intervertebrale. Ca și în cazul impresiunii bazilare, diagnosticul diferențial implică eliminarea a numeroase afecțiuni (tumoare de fosă posterioară, arahnoidită de fosă posterioară, compresii medulare cervicale, siringomielie etc.), examenul radiologic avînd un rol hotărîtor în precizarea diagnosticului.

Evoluția afecțiunii este lent-progresivă, un rol deosebit avîndu-l procesele inflamatorii meningiene la nivelul joncțiunii cranio-spinale (arahnoiditele de fosă cerebrală posterioară). Se realizează astfel tablouri neurologice complexe.

Tratamentul acestei malformații congenitale trebuie adaptat în funcție de intensitatea și evoluția simptomelor. În cazul prezenței izolate doar a semnelor locale, afecțiunea nu beneficiază de indicație terapeutică ortopedică sau neurochirurgicală (Arseni și Simionescu, 1968). O dată cu apariția fenomenelor neurologice de suferință a formațiunilor nervoase ale creierului posterior și ale măduvei cervicale, se indică laminectomie cervicală, cu debridare arahnoidiană și decompresii a formațiunilor nervoase. În cazurile cu hidrocefalie internă obstructivă asociată, intensitatea simptomelor de hipertensiune intracraniană poate impune efectuarea unui drenaj ventriculo-cardiac. Prezența în clinica de neurochirurgie din București a unui caz de sindrom Klippel-Feil-Sprengel (o fată de 16 ani) a necesitat, datorită hidrocefaliei interne, efectuarea unui drenaj ventriculo-cardiac cu valva Holter.

1.2.3.3. CRANIOSTENOZELE

Craniostenozele (*sinonim*: craniosinostozele premature) sînt afecțiuni caracterizate prin închiderea prematură, primitivă, a uneia sau a mai multor suturi craniene. Preferăm termenul de craniostenoză, pentru că acesta indică efectul sinostozării premature și, deci, opunerea cutiei craniene față de un creier în plină dezvoltare. Închiderea acestor suturi antrenează de cele mai multe ori o deformare compensatorie a craniului, în raport cu numărul, sediul suturilor închise și vechimea leziunii. Subliniem caracterul primitiv al sinostozării, pentru a face deosebirea de la început de *microcefalie* — afecțiune în care poate exista o închidere prematură a suturilor, dar întotdeauna secundară unei atrofii cerebrale.

Craniostenoză este cunoscută din cele mai vechi timpuri. Virchow (1851) o definește în accepțiunea actuală, stabilind că deformările craniului sînt secundare unei închideri premature a suturilor și se supun unei legi, după care: „creșterea osoasă normală este inhibată în direcție perpendiculară pe sutura obliterată; o creștere compensatorie se produce paralel cu sutura sinostozată“. Legea lui Virchow își păstrează în parte și astăzi valabilitatea, pentru că foarte adesea afectarea unei suturi antrenează o deformare compensatorie, care însă nu este obligatorie. Din această cauză, sinostozele premature ale suturilor nu trebuie definite prin deformarea secundară, ci *prin suturile afectate inițial*.

Oasele bolții craniene cresc în sens perpendicular pe linia de sutură. Ca atare, la nivelul suturii coronare, creșterea are loc în mod normal în sens antero-posterior; dacă sutura se osifică, această creștere este inhibată, compensarea efectuîndu-se în sens opus, adică lateral. La nivelul *suturii sagitale*, creșterea se face în sens lateral; dacă sutura se sinostozează prematur, creșterea încetează, iar compensarea are loc în sens antero-posterior. *Sutura metopică* permite creșterea osului frontal în sens lateral; dacă această creștere este inhibată printr-o închidere prematură a suturii metopice, osul frontal se va dezvolta mai mult în sens vertical. Închiderea prematură a *suturii lambdoide*, fapt rar întîlnit, antrenează o dezvoltare a osului occipital în lărgime, fără creștere în înălțime.

Clasificare. Craniostenozele se împart în: *simple*, propriu-zise, *adevărate*, care există izolat, și *complexe*, cînd constituie un element din tabloul clinic (fig. 48).

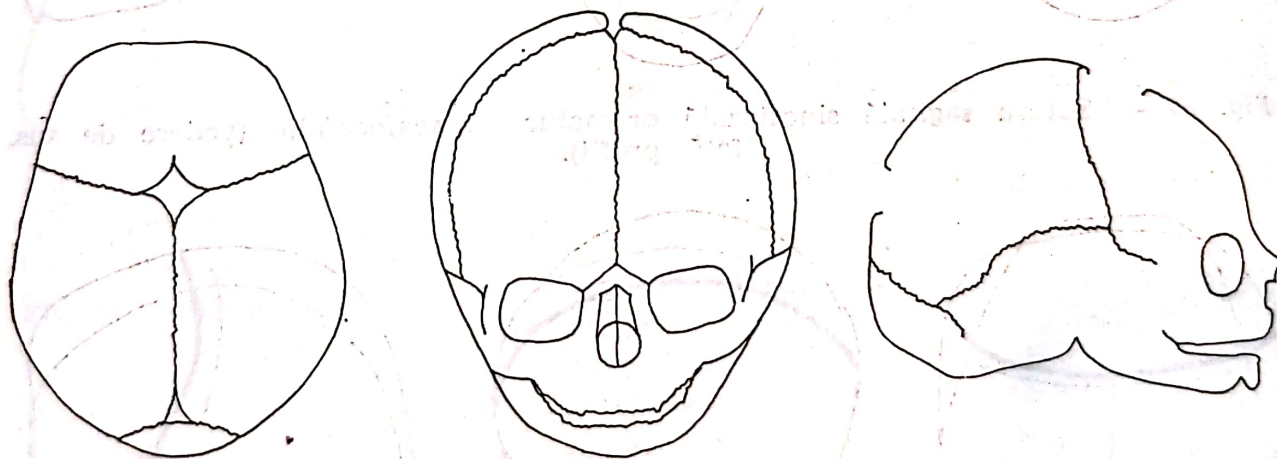


Fig. 48 — Reprezentare schematică a suturilor normale la sugar (vedere de sus, față, profil).

Craniostenozele complexe cuprind: 1) sindroamele plurimalformative, avînd ca principale forme disostoza cranio-facială (boala Crouzon) și acrocefalosindactilia (sindromul Apert) sau disostoza cranio-mandibulo-facială, care interesează și etajul inferior al feței (sindrom Franceschetti); 2) maladii metabolice generale; 3) afecțiuni hematologice.

Principalele aspecte semnalate sînt:

— sinostozarea *suturii sagitale*, ce duce la dolicocefalie sau scafocefalie, cu craniul în formă de „carenă de vapor răsturnat“ (fig. 49, 50);

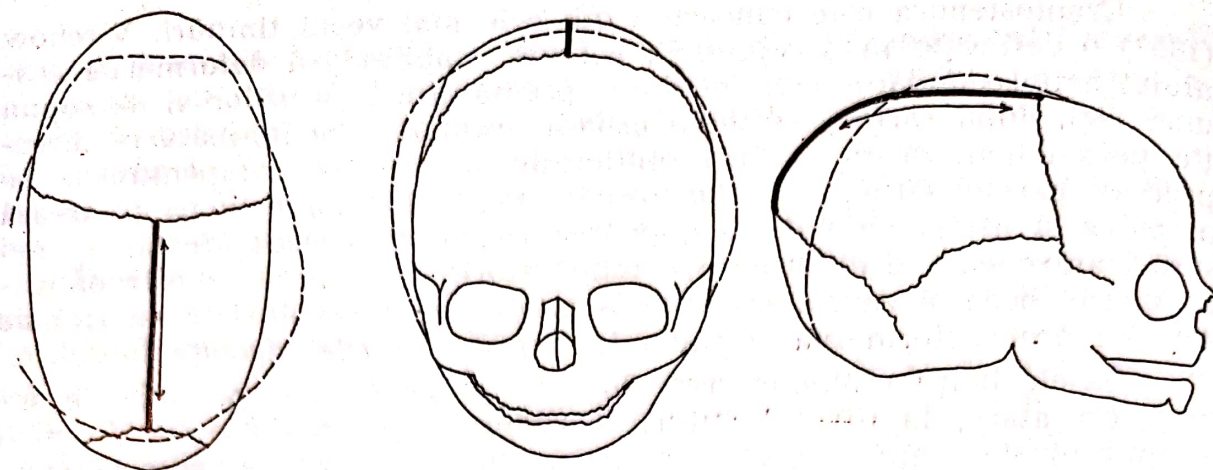


Fig. 49 — Sutura sagitală sinostozată prematur cu dolicocefalie (vedere de sus, față, profil).

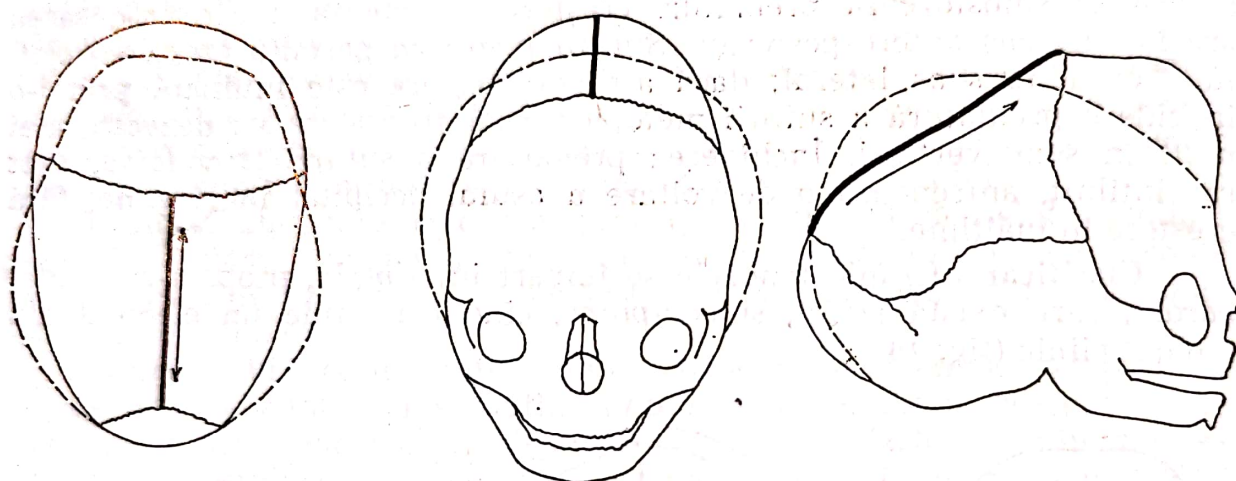


Fig. 50 — Sutura sagitală sinostozată prematur cu scafocefalie (vedere de sus, față, profil).

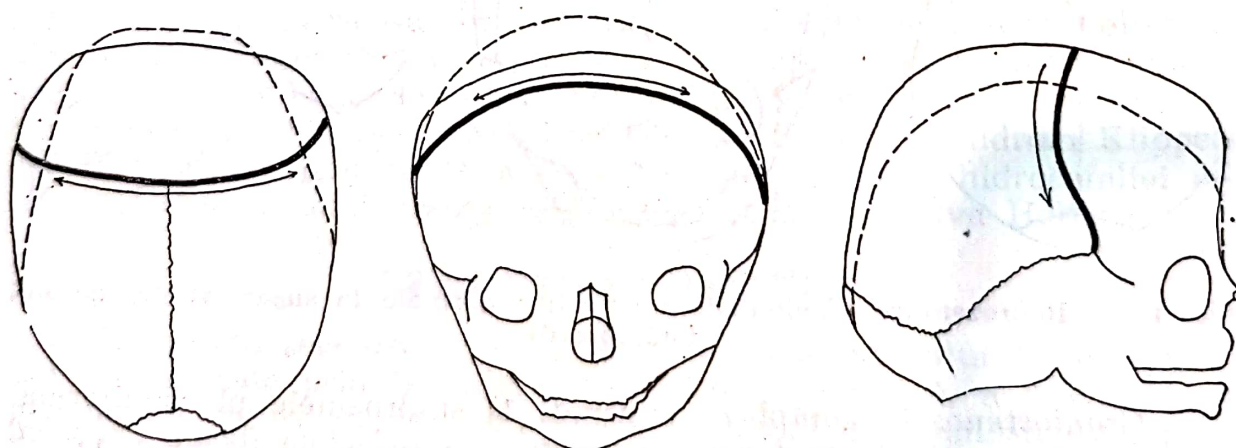


Fig. 51 — Sutura coronară sinostozată prematur bilateral, producând brahicefalie (vedere de sus, față, profil).

- - - - - aspect normal
 ————— sutură sinostazată prematur
 ————— direcția creșterii compensatorii

- sinostozarea bilaterală a *suturii coronare*, care determină acrobrahicefalie, cu frunte înaltă și largă și diminuarea marcată a diametrului antero-posterior (fig. 51);
- sinostozarea *unilaterală* a *suturii coronare*, care produce plagiocefalie (fig. 52);

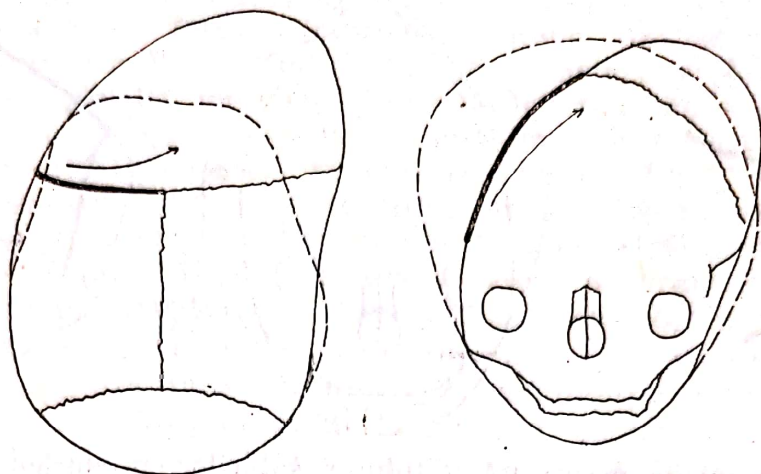


Fig. 52 — Sinostozarea prematură unilaterală a *suturii coronare*, cu plagiocefalie (vedere de sus și față).

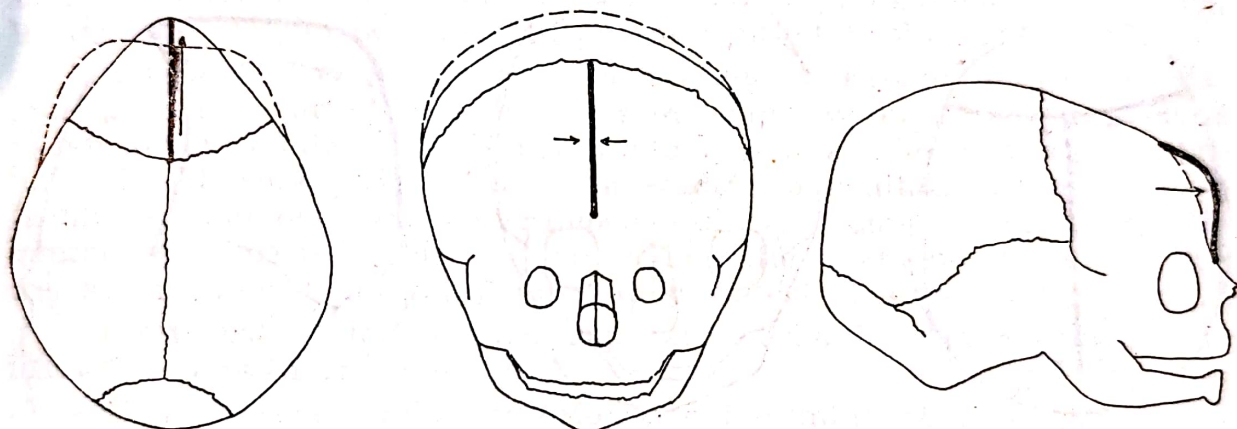


Fig. 53 — Sinostozarea prematură a *suturii metopice*, cu trigonocefalie consecutivă (vedere de sus, față, profil).

----- aspect normal
 — sutură sinostozată prematur
 — direcția creșterii compensatorii

- sinostozarea *suturii metopice*, care duce la trigonocefalie, cu frunte de formă triunghiulară — privită de sus (fig. 53);

— sinostozarea *tuturor suturilor*, realizându-se oxicefalia adevărată, când capul este ținut, compensarea făcându-se la nivelul locului de minimă rezistență — fontanela anterioară (fig. 54) — sau turicefalia (fig. 55), când craniul ia aspectul unui „turn de șah“.

Pentru a aprecia creșterea și deformările craniene, se folosesc măsurarea perimetrului cranian, indicii cefalici și unghiurile craniene și faciale.

Etiopatogenie. Frecvență. Afecțiunea este relativ rară, și anume 1‰ din nou-născuți (Monnet și Pugeaut, 1962). Deseori este descoperită în-

cidental, cu prilejul internărilor efectuate pentru diverse afecțiuni intercurrente sau traumatisme cranio-cerebrale. În Clinica de neurochirurgie din București, în perioada 1935—1977 au fost internați 138 de copii cu craniostenoză.

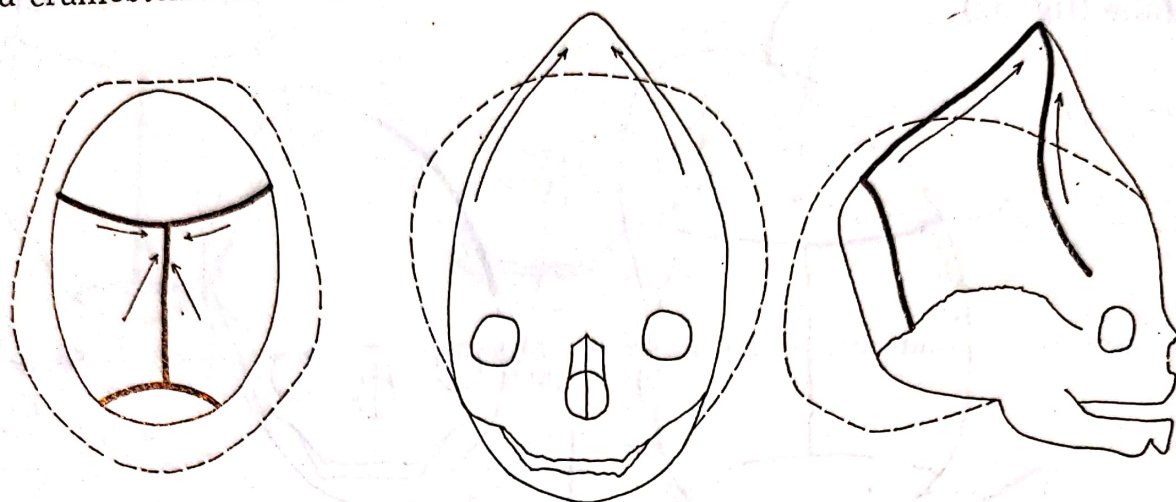


Fig. 54 — Sinostozarea prematură a tuturor suturilor, producând oxicefalie (vedere de sus, față, profil).

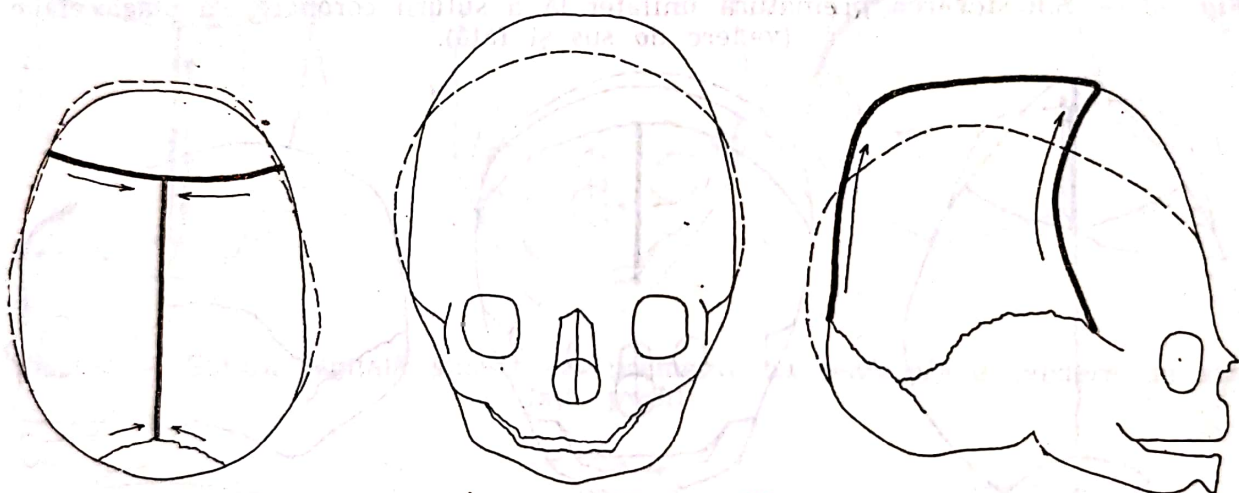


Fig. 55 — Sinostozarea prematură a tuturor suturilor, producând turicefalie (vedere de sus, față, profil).

----- aspect normal
 ————— sutură sinostozată prematur
 ————— direcție creșterii compensatorii

Sexul. Există o predominanță netă a craniostenozei la sexul masculin (Klein, 1961 — 80%; Pujo, 1960 — 60—85%), cu excepția sindromului Apert, care este mai frecvent la sexul feminin.

Gemelaritatea. Este un fapt cunoscut că frecvența craniostenozei este crescută la copiii proveniți din sarcini gemelare (Lefrançois, 1969; Thurel, 1968). Monnet (1962) explică fenomenul prin hipooxygenarea singelui placentar, care favorizează sinostoza prematură.

Bertelsen (1958) găsește o incidență mai mare a craniostenozelor la indivizii monoziгоți decât la dizigoți. În seria noastră am întâlnit trei perechi de gemeni, dintre care: o pereche de monoziгоți — ambii cu craniostenoză; o pereche de monoziгоți — dintre care doar unul singur avea craniostenoză; o pereche de dizigoți — numai băiatul fiind

purtător al unei craniostenoze. Remarcăm, de asemenea, cazul unei fetițe cu craniostenoză provenită din sarcină negemelară, dar care are doi frați gemeni mai mici.

Sarcina și nașterea. În unele cazuri de craniostenoză din seria noastră am constatat că mama a prezentat: disgravidie cu iminență de abort în luna a V-a, febră tifoidă în ultimele luni de sarcină, infecție gripală în luna a VI-a. Menționăm că 7 nașteri au fost distocice și 3 au necesitat operație cezariană. Prematuritatea nu este considerată drept cauză favorizantă în apariția craniostenozelor; totuși amintim că în 8 cazuri au existat nașteri premature. Aubin (1968) constată 6 cazuri de prematuritate din 14 observații, iar Lecuire și Lapras (1961) 5 prematuri din 18 observații. Thurel (1968) admite că prematuritatea și sarcina distocică nu sînt factori declanșatori ai craniostenozelor, dar pot juca un rol în apariția leziunilor asociate craniostenozelor.

Grupa sanguină. În două cazuri din seria Clinicii de neurochirurgie din București s-a putut semnala o incompatibilitate de Rh: unul dintre ele avea doi frați decedați la naștere, pacientul fiind al treilea copil, viabil, dar cu craniostenoză; al doilea caz avea un frate cu debilitate mintală, un alt frate decedat cu hemoragie cerebrală imediat postpartum, iar al treilea prezenta craniostenoză. Deși în literatura consultată nu se recunoaște influența incompatibilității de factor Rh, totuși, în baza observațiilor noastre, nu-i putem nega total rolul.

Antecedente eredofamiliale. În 4 cazuri a existat o ereditate familială, toate cazurile fiind încadrate în grupul maladiei Crouzon: două mame au oxicefalie și debilitate mintală; o mamă este debilă mintal; un tată și o soră prezintă marcată scădere a acuității vizuale. Într-o familie existau doi copii cu craniostenoză, iar mama cu exoftalmie bilaterală și hipertelorism, dar cu radiografia craniană normală. Toți trei aveau intelect normal și nu erau purtători ai altor malformații.

Teorii patogenice. Pentru explicarea originii craniostenozelor au fost emise o multitudine de teorii.

Astfel, *teoria originii embriopatice* incriminează o agresiune (toxică, infecțioasă sau traumatică) în primele luni de sarcină. Aceasta ar determina o perturbare a proceselor de oxidoreducere din țesuturi în faza de multiplicare rapidă.

Ipoteza unui defect mezenchimatous ar atribui craniostenozelor o origine malformativă de tipul unei displazii care ar afecta mezoblastul cefalic în porțiunea sa paraaxială sau neurală.

Ereditatea este acceptată în maladia Crouzon, dar nici aici pentru toate cazurile. Ipoteza unei malformații a cariotipului cromozomic nu a fost confirmată în cazurile noastre. În 3 cazuri de craniostenoză din seria noastră s-a efectuat cariotipul cromozomic, fără să se găsească anomalii. Mücke (1972) susține că în producerea sinostozei premature sînt de luat în considerație 3 posibilități, și anume: o leziune locală a suturii, modificări ale tensiunii intracraniene și o tulburare embrionară.

Numeroasele teorii existente relevă că problema patogeniei craniostenozelor nu este încă soluționată. Cercetările experimentale lasă să se întrevadă că, în cazul sinostozei premature, centrele de osificare primară dintre două oase învecinate ale suturii sau suturilor res-

pective sînt prea apropiate unul de altul; ca urmare, apare o osificare prematură în acest punct și abia ulterior se închide toată sutura.

Tablou clinic. Indiferent de tipul lor, craniostenozele prezintă o serie de semne comune, care realizează tabloul caracteristic al maladiei. Semnele cardinale ale afecțiunii sînt: dismorfia cranio-facială, semnele oftalmologice, semnele neuro-psihice, tulburările endocrine și semnele radiologice.

1. **Dismorfia cranio-facială.** Semnul cel mai marcat care atrage atenția, dismorfia se prezintă sub diferite tipuri în funcție de sutura sinostozată.

a) *Craniostenozele simple.* *Dolicocefalia* (fig. 56) apare prin dispariția prematură a suturii sagitale, determinînd o creștere în

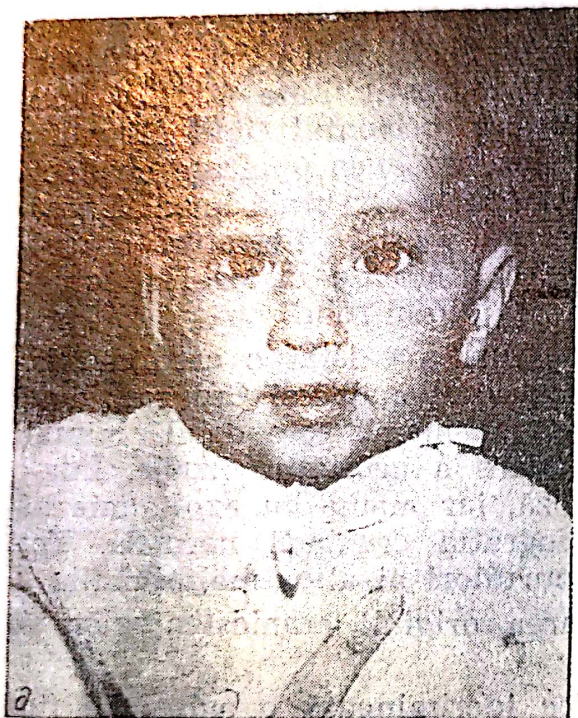


Fig. 56 — Dolicocefalie:

a — imagine de față; b — imagine din profil.

sens antero-posterior, uneori și în înălțime. Deformarea realizează un cap alungit antero-posterior. Diferitele aspecte morfologice ale acestei forme sînt:

Scafocefalia: îmbracă un aspect de „carenă de vapor răsturnat“, prin proeminarea frontalului și a occipitalului. Capul este alungit antero-posterior, turtit lateral, fruntea întotdeauna bombată, occipitalul proeminent, bazele parietale șterse sau absente și sutura sagitală sinostozată, perceptibilă la palpăre. Participarea facială este aici mai puțin marcată decît la alte tipuri de craniostenoză.

Batmocefalia: se caracterizează prin asocierea la scafocefalie a unei proeminente occipitale importante, care realizează un mers „în scară“ deasupra regiunii nucale. Măsurătorile craniene arată perimetrul cranian normal sau puțin diminuat, indexul cefalic orizontal inferior sau egal cu 75, capacitatea craniană ușor crescută.

Acrobrahicefalia. Sinostozarea prematură a suturilor coronare determină oprirea creșterii craniului în lungime și dezvoltarea compensatorie a craniului în lărgime, ducând la aspectul de *brahicefalie*. Craniul este turtit antero-posterior, cu fruntea largă și înaltă. Compensarea se poate face și în înălțime: partea superioară a craniului are aspect tuguat sau de *acrocefalie*. Deformarea este de obicei mixtă, realizând craniul acrobrahicefalic, cu capul înalt, larg, cu fruntea verticală, uneori cu baze frontale proeminente. Acrobrahicefalia este adeseori asociată cu modificări faciale: exoftalmie, hipertelorism, hipoplazia maxilarului superior. Măsurătorile craniului evidențiază diminuarea netă a diametrului longitudinal, diametrul transversal variabil, care poate fi normal sau mărit, indexul cefalic orizontal superior sau egal cu 81, capacitatea craniană redusă.

Tot în cadrul sinostozării premature a suturilor coronare pot apărea *turicefalia* și *oxicefalia*. Astfel, dacă partea superioară a capului este rotunjită și pereții craniului sînt verticali și paraleli în plan frontal și sagital, se realizează craniul turicefal. Uneori, în regiunea bregmatică poate exista o hiperostoză „en chapeau de clown”. În formele pure nu există dismorfism facial; aplatizarea discretă a feței, ochii discret îndepărtați și proeminenți semnifică atingerea bazei craniului.

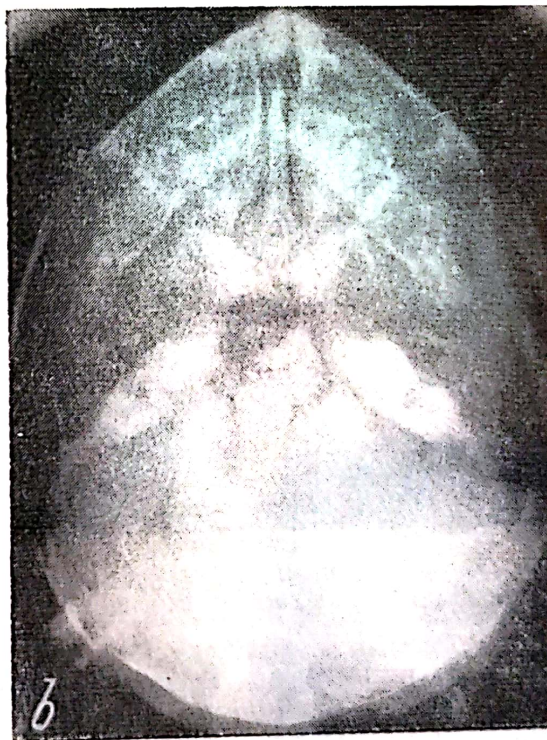
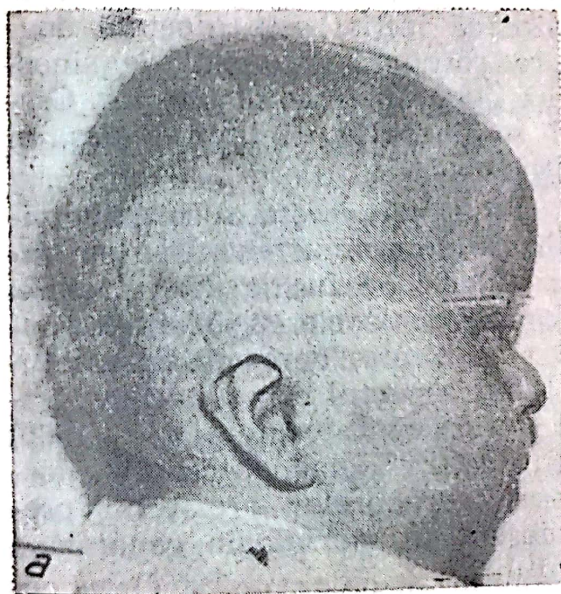


Fig. 57 — Trigonocefalie:
a — fotografia copilului; b — radiografia bazei craniului, pentru evidențierea deformării frontale cu aspect „de proră”.

Plagiocefalia realizează clasic o disostoză craniană asimetrică prin sinostozarea prematură unilaterală a suturii coronare. La aplatizarea frontală unilaterală, cu deformare compensatorie oblică, se asociază, în toate cazurile, o aplazie maxilară. Hemifața corespunzătoare este de asemenea turtită în regiunea malară, cu ascensiunea globului ocular și exoftalmie discretă. Acest aspect pare patognomonic (Rougerie și colab., 1966).

Trigonocefalia este realizată prin sinostozarea prematură a suturii metopice, care antrenează o deformare frontală pură, în formă de „proră de vapor“, triunghiulară, datorită unei creste frontale mediane ușor vizibile și palpabile. Este mai evidentă când capul este privit de sus. Lărgimea biparietală contrastează cu o frunte mică, strîmtă, dînd capului un aspect triunghiular (fig. 57, a, b).

Pahicefalia apare prin sinostozarea suturii lambdoide, producînd o protruzie posterioară a craniului. Este foarte rar întîlnită, fiind doar amintită de unii autori. În această deformare, craniul este turtit posterior printr-o dezvoltare insuficientă a occipitalului, cu expansiune parțială anterioară.

Oricefalia. Sinostozarea asociată a coronarelor și a sagitalei sau a tuturor suturilor, cu dismorfie foarte evidentă, realizează forma de *turicefalie* — craniul avînd un aspect teșit, „în turn de șah“ — sau de *oricefalie adevărată* (fig. 58), cu craniul țuguat. Deformările sînt uneori dificil de sistematizat. Anomaliile morfologice variază după vîrsta la care se produce sinostozarea și după caracterul simultan sau decalat



Fig. 58 — Oxicefalie cu hipertelorism, exoftalmie și strabism divergent.

în timp al prinderii diferitelor suturi. De obicei, craniul este microcefal, ascuțit la nivelul bregmei, „în glonte“ sau „chapeau de clown“. Se admite că inițial este afectată doar sutura coronară, procesul de sinostozare generalizîndu-se ulterior. Craniul se dezvoltă deci, mai ales, în înălțime.

Pe lîngă aceste forme individualizate de craniostenoză se pot întîlni o serie de forme intermediare, în funcție de asocierea diferitelor suturi sinostozate, deformarea craniului luînd aspectul corespunzător primei suturi sinostozate. Pujo (1960) susține că în asemenea cazuri sinostozarea coronarelor are rolul preponderent în morfologia generală a craniului.

Craniostenozele simple pot fi asociate cu alte malformații. Astfel,

în seria noastră am întîlnit: leziuni disrafice (5 cazuri — 2 cu cheiloschizis și palatoschizis, 2 cazuri cu meningoencefalocel și 1 caz de meningomielocel); hipospadias (1 caz); modificări ale coloanei vertebrale (5 cazuri — 4 cu cifoscolioză esențială, 1 cu vertebre „în pește“); hernii abdominale (4 cazuri); picior strîmb congenital (1 caz). McLaurin și Matson (1952), Lecuire și Lapras (1961) raportează asocierea leziunilor de craniostenoză cu malformații cardiace.

b) *Craniostenozele complexe*. Sînt integrate în complexe malformative sau în maladii metabolice generale și afecțiuni hematologice.

Sindroamele plurimalformative. Din cadrul acestor sindroame remarcăm maladia Crouzon și sindromul Apert, care se pot asocia frecvent cu malformații ale masivului facial, toracelui, rahisului, membrelor, sistemului nervos, viscerelor abdominale, ale aparatului cardio-vascular și cu tulburări endocrine.

Maladia Crouzon se manifestă prin dismorfie cranio-facială, tulburări oculare și caracter eredofamilial. Craniul prezintă forme foarte variabile, de obicei fiind turtit antero-posterior, cu frunte înaltă, ca în brahicefalie. Deseori se întâlnește o hiperostoza bregmatică, putându-se prelungi pînă la rădăcina nasului.

Afecțiunea se individualizează prin tulburările oculo-faciale caracteristice: hipertelorism cu exoftalmie deseori considerabilă și strabism divergent uni- sau bilateral (închiderea pleoapelor poate deveni imposibilă), miopie sau hipermetropie, nistagmus; nasul, voluminos, cu rădăcină largă, în profil apare curbat „în cioc de papagal”; maxilarul superior este hipoplazic, cu turtirea porțiunii mijlocii a feței, în timp ce maxilarul inferior este normal, ceea ce realizează un prognatism mai mult sau mai puțin pronunțat; bolta palatină este arcuită, ogivală; implantarea și ocluzia dentară sînt extrem de perturbate, dar nespecifice; cifoza bazilară este constantă; unghiul sfenoidal Welker rămîne normal, prin coborîrea fosei posterioare, care devine mai profundă și prin înclinarea înainte a porțiunii anterioare a bazei.

Aceste anomalii sînt expresia unei afectări a mezoblastomului precordal (Schurmans și Hariga, 1963). Anomaliile osoase ale feței corespund unei hipoplazii a oaselor derivate din mezoblastul visceral (sindromul primului arc branhial). Schurmans și Hariga (1963) subliniază existența frecventă a malformațiilor asociate — osoase, vasculare, nervoase —, care se datorează atingerii simultane a mezenchimului și a neuroectodermului. Deci, în maladia Crouzon există o asociere de tulburări ale țesuturilor derivate din mezoderm, cu leziuni concomitente de sistem nervos de tip disrafic sau displazic.

Sindromul Apert este definit ca acrocefalosindactilie (malformații concomitente ale craniului și membrelor). Deformarea este adesea netă, cu capul foarte turtit antero-posterior, înalt, fruntea bombată și nasul „în cioc de papagal”, hipertelorism marcat (cu distanța intercarunculară mărită chiar peste 70 mm; normal=25—30 mm), cu exoftalmie moderată și macroglosie. Aceste simptome clinice se asociază cu malformații caracteristice, în primul rînd cu sindactilie la cele 4 membre, dar și cu leziuni disrafice (cheiloschizis, palatoschizis), microftalmie, malformații ale urechilor și, uneori, ale conductelor auditive externe. În afară de sindactilie există, uneori, polidactilie sau reducerea numărului de falange. Malformațiile cranio-cerebrale și vertebro-medulare concomitente sînt numeroase, ca și la maladia Crouzon (agenezie de corp callos, *spina bifida*, cifoscolioză, encefalocele). De asemenea, se pot întîlni malformații viscerale diverse.

Cruveiller (1954), în baza argumentelor clinice, radiologice și genetice, ajunge la concluzia că acrocefalosindactilia Apert și disostoza cranio-facială ereditară Crouzon sînt două sindroame ce aparțin aceluiași cadru patologic.

Printre craniostenozele complexe există o formă mult mai rară de dismorfie craniană cu aspect de „trifoi“ (Kleeblattschädel), expresie a sinostozării suturilor craniene intrauterin și a anomaliilor de osificare precoce la baza craniului (regiunea bazilară), care determină modificări marcate ale formei și repartiției compartimentelor bazei craniului (fig. 59 a, b). Astfel, fosa craniană posterioară este mult redusă în

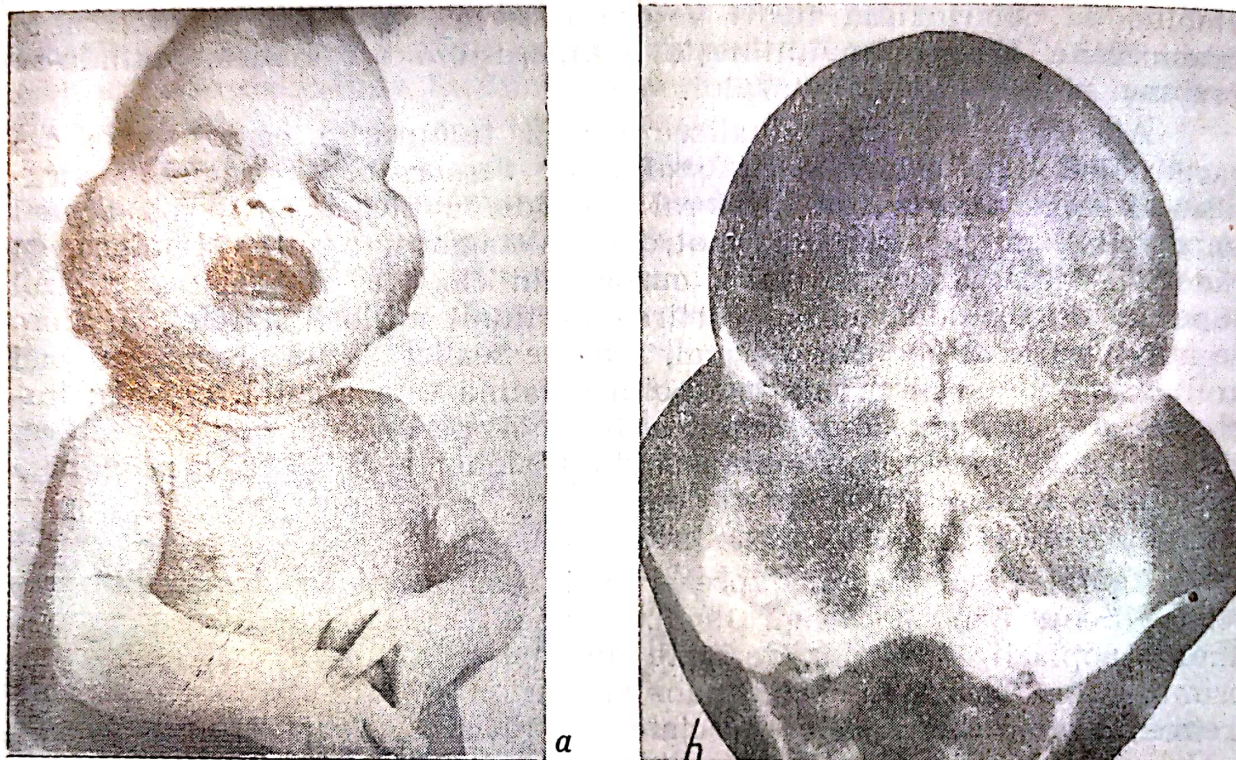


Fig. 59 — Aspectul unui copil (a) și aspectul radiologic în cazul unei dismorfii craniene „în trifoi“ (b).

suprafață, cu aplatizarea și lărgirea bazei craniului în etajul mijlociu. Drept consecință, se poate produce o micșorare a găurii occipitale, ceea ce jenează circulația LCR, cu apariția unei hidrocefalii secundare. În seria noastră au existat 3 asemenea observații pînă în 1971 (Arseni și colab., 1972), la care se mai adaugă un caz în 1976.

Repartiția cazurilor după structura sinostozată în seria noastră, comparativ cu datele altor autori, este ilustrată în tabelul III.

Maladiile metabolice generale. Unele maladii metabolice cuprind în semiologia lor și dismorfia craniană de tip craniostenoză. Le amintim doar: rahitismul vitaminorezistent, care pare a fi de origine genetică; hipofosfatazemia, afecțiune ereditară; hipercalcemia idiopatică cu formă prelungită.

Afecțiunile hematologice (după Duggan și colab., 1970) care pot prezenta craniostenoze sînt: icterul hemolitic congenital, *polycythemia vera*, anemia falciformă, *thalassemia*. Nu ne vom opri asupra acestor afecțiuni, pentru că suferința de bază necesită un diagnostic și tratament în primul rînd pediatric. Totuși, remarcăm că în cazurile de craniostenoză internate în serviciile de neurochirurgie se impune să se efectueze explorări de laborator obligatorii și în acest sens.

TABELUL III

Repartiția cazurilor de craniostenoză după sutura sinostozată prematur

Sutura sinostozată	Autorul (anul)							
	Ingraham Matson (1954)	Laitinen (1956)	Hempie (1961)	Nicole (1966)	Aubin (1968)	Anderson Geiger (1965)	Lefrançois (1969)	Arseni și colab. (1977)
Sagitală	59	22	18	3	2	116	8	9
Coro- nară { unilaterală { bilaterală	35	8	15	15	5	36 18 18	9 1 8	32 4 28
Metopică	1	—	—	—	—	21	—	8
Lambdoidă	—	—	—	1	—	—	—	1
Sagitală + Coro- nară	7	5	4	7	—	9	—	15
Sagitală + Lamb- doidă	4	2	1	4	1	3	—	—
Sagitală + Meto- pică	—	—	—	—	—	1	—	—
Lambdoidă + As- cuamoasă	—	—	—	—	—	1	—	—
Toate suturile	11	3	4	29	6	17	11	59
Coronară + Lambdoidă	3	—	—	3	—	—	—	—
Disostoze cranio- faciale (Crou- zon + Apert) (Kleeblattschä- del)	—	—	—	—	—	—	—	7 Cruzon 14 3 Apert 4 „în trifoi“
Rahitism vita- mino-rezis- tent + Cranio- stoză	—	—	—	—	—	—	—	1
TOTAL	120	40	42	62	14	204	23	139

2. Semnele oftalmologice. În semiologia craniostenozei, manifestările oculare ocupă un loc important. Boell (1965) subliniază că, deși craniostenozele simple (propriu-zise) și disostozele cranio-faciale de tip Crouzon sau Apert sînt de etiologie diferită, simptomele oculare sînt identice.

Semnele oftalmologice constituie elementele cele mai importante în aprecierea prognosticului și a oportunității unui tratament chirurgical.

Manifestările oftalmologice se prezintă sub două forme:

1. *tulburări de origine mecanică*, interesînd poziția și mișcările globilor oculari: a) exoftalmia; b) hipertelorismul; c) strabismul convergent sau divergent;

2. *tulburări ale funcției vizuale*, care cuprind: a) modificări ale fundului de ochi, care duc la scăderea acuității vizuale până la cecitate; b) tulburări de câmp vizual; c) tulburări de refracție.

Tulburările oculare de origine mecanică sînt cele mai pregnante semne clinice, contribuind în mare parte la aspectul faciesului, caracteristic la acești copii.

Exoftalmia, semnul cel mai frecvent (70% după Boell — 1965), constituie adesea prima manifestare oftalmologică, de multe ori simetrică, ireductibilă, dar nu totdeauna axială. Intensitatea variază mai ales în funcție de tipul sinostozei premature și de gradul său de evoluție (mai frecventă în acrobrahicefalie și oxicefalie, mai rară în scafocefalie și absentă în trigonocefalie). Exoftalmia este evident manifestă în disostoza cranio-facială Crouzon, unde se constată de la naștere. În sindromul Apert este mai puțin frecventă și mai puțin marcată. Exoftalmia marcată expune la keratite, care necesită uneori tarsorafie sau operație complementară de rezecție a plafoanelor orbitale. Exoftalmia este generată de deformările cranio-faciale, deci de factorul mecanic cu rol predominant, iar HIC joacă un rol de agravare prin jena circulatorie venoasă pe care o produce, amplificînd astfel exoftalmia. Așa se explică de ce în unele cazuri asistăm la o diminuare a exoftalmiei după o operație decompresivă.

Hipertelorismul, asociat adesea exoftalmiei, reprezintă mărirea spațiului interocular, manifestă în special în disostozele cranio-faciale. Uneori în craniostenoză, mai ales în trigonocefalie, întîlnim un fenomen opus, de diminuare a distanței interoculare, denumit *stenopie*.

Strabismul. De cele mai multe ori apare un strabism divergent, frecvent în sinostaza coronară și în special în maladia Crouzon. Strabismul convergent este mai rar, observîndu-se mai ales în scafocefalie și trigonocefalie.

Tulburările funcției vizuale constituie principala gravitate a afecțiunii, prin modificările fundului de ochi. Bertelsen (1958) aprecia că 73% din craniostenoze au o afectare optică, iar Pugeaut (1961) menționa proporția de 30%. Thurel (1968) a arătat că 10—15% din pensionarii din instituțiile pentru orbi sînt purtători de craniostenoze. Krenkel (1967) a remarcat că 2/3 din seria cazurilor sale au avut modificări ale fundului de ochi, 1/3 prezentînd chiar atrofie optică. Frecvența acestor modificări grave ale fundului de ochi este în regres în prezent, datorită indicațiilor operatorii mai dese și mult mai precoce. Anderson și Geiger (1965), Ingraham și Matson (1954), Nicole (1967) raportează un procent mult mai scăzut de atrofii optice datorită faptului că operează timpuriu craniostenozele. Acești autori, dealtfel ca și noi, au renunțat de mult la indicații operatorii speciale bazate pe modificările de fund de ochi, operînd mult mai precoce.

Modificările fundului de ochi se traduc funcțional printr-o scădere a acuității vizuale, uneori nesesizată de pacient (părinții observă că, pentru a-și găsi jucăriile, copilul le pipăie). Diminuarea vederii este progresivă, pînă la cecitate. Obiectiv, modificările fundului de ochi sînt caracterizate prin: edem papilar evolutiv decelat în diferite stadii, pînă la stadiul de atrofie optică poststază și atrofie optică primară, care se produce indiscutabil prin compresiunea directă pe nerv. Atrafia optică

are o frecvență diferită, după tipul craniostenozei, fiind întâlnită cel mai frecvent în oxicefalie și maladia Crouzon. Apariția unei modificări de fund de ochi în craniostenoză are indicație operatorie imediată.

Modificările de câmp vizual sînt de cele mai multe ori de tipul strîmtoării concentrice.

Tulburările de refracție constau în hipermetropie, mai rar miopie.

Nistagmusul este relativ frecvent, orizontal, mai rar rotator.

Malformațiile oculare asociate sînt coloboma, fibrele de mielină, retinita pigmentară.

În seria noastră am constatat următoarele manifestări oculare: tulburări de origine mecanică: exoftalmie simetrică (72 de cazuri) și inegală (6 cazuri), strabism convergent (18 cazuri) și divergent (14 cazuri); tulburări ale funcției vizuale: stază papilară (18 cazuri), decolorare papilară (27 de cazuri), atrofie optică poststază (16 cazuri), atrofie optică primitivă (11 cazuri); fundul de ochi a fost normal în 66 de cazuri; tulburări de refracție, și anume: miopie (6 cazuri) și hipermetropie (8 cazuri), nistagmus orizontal sau rotator (neamaurotic — 12 cazuri), anomalii oculare ca buftalmie (1 caz), stenoza de canale lacrimale (1 caz).

3. *Semnele neuro-psihice.* Semnele funcționale sînt dificil de evaluat la sugar și copilul mic, la care cefaleea pare să fie rară sau absentă, putîndu-se exterioriza doar prin țipete; după Anderson și Geiger (1965) ar fi mai frecventă în oxicefalie. Cefaleea localizată sau difuză este expresia hipertensiunii intracraniene. Vomismentele sînt rare. Este surprinzătoare frecvența slabă a semnelor funcționale în aceste leziuni mecanice. Epilepsia apare mai ales la copii mai mari, fiind excepțională la sugari și copilul mic. Ca frecvență, epilepsia este interpretată diferit. Astfel, Anderson și Geiger (1954) arată că epilepsia nu este frecventă în craniostenoză, observîndu-se doar în cazurile neglijate. Berrada (1964) semnalează un procent mai ridicat, dar media de vîrstă a bolnavilor săi este mult mai mare. Thurel (1968) găsește elemente convulsive la 25% din cazurile cu oxicefalie.

Suferința nervilor cranieni se traduce prin paralizii oculare (III, IV, VI); anosmia este mult mai rară și decelabilă numai la copilul mai mare. Au fost semnalate tulburări otologice, de tipul hipo- sau chiar anacuziei, precum și nistagmus.

Dacă semnele neurologice propriu-zise sînt rare, tulburările psihice, dimpotrivă, sînt mult mai frecvente și se manifestă, fie sub forma de întîrziere în dezvoltarea intelectului, fie sub forma unui deficit intelectual care apare la copiii mai mari. La copilul cu intelect normal se constată, ca element dominant, mai ales o instabilitate, manifestată printr-o vioiciune extremă.

Gravitatea tulburărilor psihice pare să crească paralel cu complexitatea malformației osoase. În oxicefalie, Anderson și Geiger (1965) notează 40% de retardați intelectual, statistica lui Ingraham și colab. (1948) fiind și mai severă: 83%. Dismorfia cranio-facială Crouzon ar da proporția cea mai mare de întîrziată sau deficienți mintali. Apreciată global, întîrzierea psihică este destul de frecventă — circa 40% dintre craniostenoze (Lefrançois, 1969).

Prezența tulburărilor mintale este apreciată diferit. Vigouroux și colab. (1965) consideră că întârzierea intelectuală este constantă, în timp ce Rougerie (1961) apreciază că tulburările mintale nu sînt obligatorii. Un fapt este sigur, și anume că se semnalează multiple observații de craniostenoză, în care, indiscutabil, există o întârziere mentală asociată. De reținut însă că la copiii mici testele de inteligență (Q. I.) depind foarte mult de mediul familial, deci de nivelul de instruire a copilului. În același timp trebuie să recunoaștem că o parte din craniostenozele marcate sînt semnalate la copii cu inteligență normală. Nu se poate garanta că aceste craniostenoze nu se vor decompensa și deci că în cursul evoluției lor nu vom asista la un regres intelectual. Unii copii din seria noastră fie că au învățat bine, dar pe parcurs au apărut dificultăți școlare și numai postoperator am asistat la o redresare a capacității școlare, fie că sînt operați pentru craniostenoză la vîrsta de sugar, copil mic sau de preșcolar și, postoperator, prezintă o evoluție intelectuală foarte bună.

În ceea ce privește vîrsta, pacienții mai mari sînt mai retardați, dar în asemenea cazuri intervenția nu are nici o influență asupra dezvoltării psihice.

Fără a susține ipoteza potrivit căreia tulburările neuro-psihice constatate ar fi datorite unei atingeri encefalice autonome, majoritatea autorilor sînt de părerea că aceasta se aplică numai la o mică parte dintre purtătorii de craniostenoză și că, din contră, hipertensiunea intracraniană cronică evolutivă ar sta la baza retardărilor psihice și a deficitelor mintale. De aceea se preconizează intervenția operatorie precoce, imediat după depistarea craniostenozei (McLaurin și Matson, 1952). Joppich și Schulte (1968) arată că semnele craniostenozei pot fi deja evidente de multe ori în perioada neonatală.

În seria noastră am întîlnit: întârziere în dezvoltare sau deficit intelectual în diferite proporții (46 de cazuri), intelect liminar (8 cazuri), scăderea capacității intelectuale în cursul perioadei de școlarizare (5 cazuri), instabilitate (18 cazuri).

4. Tulburările endocrine. Tulburările endocrine sînt destul de frecvente, Bertelsen (1958) semnalîndu-le în 46% din cazurile sale. Se manifestă variat: întârziere staturo-ponderală, sindrom adipozogenital, infantilism, diabet insipid, mixedem, acromegalie. Se întîlnesc mai ales în oxicefalii sau în maladia Crouzon, cînd se constată și modificări ale șei turcești. Gaudier și colab. (1967) au descris tulburări endocrine independente de leziunea șei turcești. Printre cazurile noastre, remarcăm: hipostaturponderali (18 cazuri); diabet insipid (1 caz); hiperstatură cu pubertate precoce (1 caz).

5. Semnele radiologice. Examenul radiologic al craniului este indispensabil pentru confirmarea diagnosticului de craniostenoză și stabilirea tipului exact al acesteia; decelează semnele directe de atingere a suturilor și semnele care sînt urmarea închiderii premature a suturilor. Craniostenoză realizează o entitate radiologică prin sinostoza activă a suturilor craniene. Radiologic, se constată:

Anomalii ale suturilor, constînd în absența uneia sau a mai multor suturi; dispariția aspectului dințat caracteristic al suturii interesate la copiii peste 3 ani; persistența unor urme de sutură sub formă de

luminozități liniare pe radiografie; existența de punți osoase pe traiectul unei suturi (obliterare incipientă); apariția unei zone de densificare ce nu poate afirma singur sinostoza, dar este un element de prezumție important; nici o sutură nesinostozată nu este dehiscentă, deși există semne de hipertensiune intracraniană radiologic marcată.

Repercusiunile craniene datorite sinostozării premature. La nivelul bolții apar: dismorfie craniană, cazate; bosă bregmatică, semnalată frecvent; semne indirecte de HIC. Se constată impresiuni digitate ce au aspectul caracteristic de „placă de argint bătut”. Acestea debutează în regiunile occipitale și frontale, traducând o subțiere a bolții endocraniului. Impresiunile digitale moderate au o valoare reală înainte de 1 an și după 7 ani, știindu-se că între aceste limite există o perioadă de tranziție când, fiziologic, craniul are impresiuni digitale. Aspectul de impresiuni digitale marcate este caracteristic craniostenozelor, acestea neobservându-se atât de accentuate în nici un sindrom de hipertensiune intracraniană de altă natură. Impresiunile digitate pot merge până la erodarea boltei craniene, cu formare de lacune, ele sînt proporționale cu importanța malformației, deci cu reducerea capacității craniene (în oxicefalie și maladia Crouzon sînt practic constante și generalizate) (fig. 60 a, b, c).

La nivelul bazei craniului apar modificări ca urmare a tendinței de creștere a capacității craniene prin nivelarea reliefurilor, și anume: plafonul orbitei se subțiază, suferă o verticalizare ce reduce dimensiunile cavității orbitare și scurtează etajul anterior al bazei craniului, care contrastează cu profunzimea fosei mijlocii. Aripile mici ale sfenoidului sînt adesea îngroșate, cu direcție în jos și înăuntru. În plagiocefalie există o hipertrofie unilaterală a aripii mici a sfenoidului, cu orbita respectivă micșorată, distorsionată, ridicată, septul nazal inclinat către partea patologică. Aspectul cranian este caracteristic în plagiocefalie prin asimetria craniană marcată.

Distanța interorbitară este mărită — deci hipertelorism. Mai rar se constată o micșorare a distanței interorbitare, stenopie, șaua turcească adesea mult mărită. Se notează frecvent, mai ales în sinostozele coronare, o lordoză bazilară, cu unghiul sfenoidal între 125 și 145°. În disostoza cranio-facială Crouzon, cifoza bazilară este regulă.

Hipertensiunea intracraniană poate duce la o fistulă LCR nazală prin erodarea lamei ciuruite a etmoidului (Velibekov, 1963). În cazurile noastre am întîlnit un caz cu fistulă LCR prezentă pînă la 6 ani, care apoi s-a închis spontan, cu semne subiective de hipertensiune intracraniană, care au cedat spontan după operația decompresivă.

Pe lângă radiografia simplă a craniului sînt uneori necesare radiografiile ale rahisului, ale toracelui și ale membrelor, pentru precizarea existenței malformațiilor asociate, ca și pentru aprecierea vîrstei osoase.

În majoritatea craniostenozelor simple, encefalografia gazoasă apare normală. Această explorare este utilă atunci cînd este suspiciunată o encefalopatie concomitentă și, mai ales, pentru a elimina un caz de microcefalie. Feld (1958), consideră că operația trebuie să fie precedată întotdeauna de o encefalografie gazoasă, singura capabilă să arate in-

tegritatea macroscopică a creierului sau să descopere atrofia acestuia. De multe ori, hipertensiunea intracraniană fiind accentuată, aerul nu pătrunde în sistemul ventricular. Dealtfel, ținând seama de fenomenele de HIC, este indicată utilizarea encefalografiei gazoase fracționate.

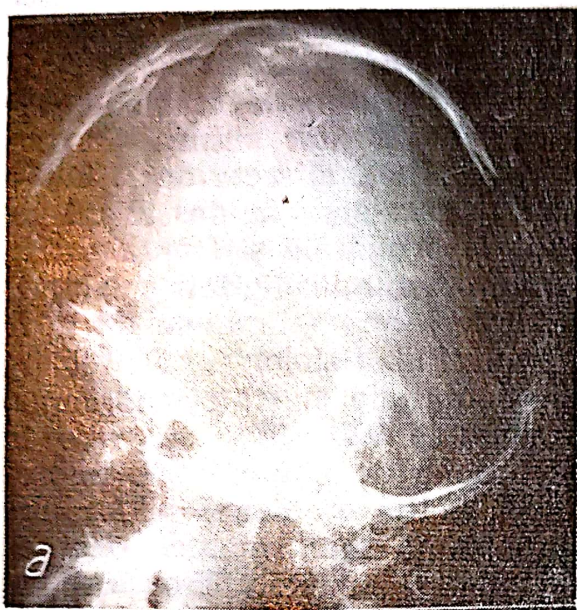
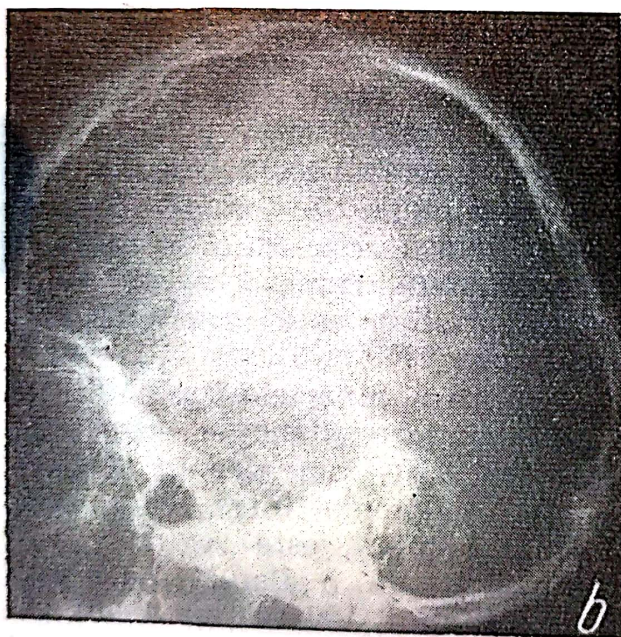


Fig. 60. Radiografia craniului din profil (a și b) și din față (c) în cazul craniostenozei cu marcate impresiuni digitale cu aspect de „placă de argint bătut”.



Encefalografia gazoasă poate evidenția însă în unele cazuri, malformații encefalice concomitente, ca agenezia de corp calos, ventriculul Verga etc. Pneumoencefalografia nu este indicată sistematic. În seria noastră s-a practicat această explorare în 18 cazuri, dintre care în 4 aerul nu a pătruns în sistemul ventricular, în alte 4 a existat o asimetrie ventriculară, ventriculii având dimensiuni mici, iar în 3 cazuri s-a constatat hidrocefalie internă moderată; în 7 cazuri sistemul ventricular a fost normal.

LCR prelevat cu ocazia encefalografiei gazoase a fost normal chimic și citologic.

Frecvența tulburărilor EEG constatate depinde de stadiul evolutiv și de vîrsta bolnavului. EEG prezintă în craniostenoză anomalii bioelectrice difuze în toate derivațiile ambelor emisfere, ca rezultat al compresiunii creierului de către cutia craniană. Anomaliile înregistrate pe traseul EEG sînt banda lentă *theta* și chiar unde *delta*, de amplitudine medie. Prezența descărcărilor de unde lente ample sincrone și bilaterale pe traseul EEG indică și cointeresarea formațiunilor profunde subcorticale în craniostenoză (Arseni și colab., 1970). Cu cît craniostenoză este mai manifestă, cu atît anomaliile EEG sînt mai grave, ca o consecință a sindromului de HIC. Aubin (1968) constata un aspect EEG normal la jumătate din cazurile studiate, în timp ce Chaptal (1965) a observat disritmie majoră într-o proporție care nu este de neglijat. Practicarea EEG este necesară înainte și după intervenția operatorie, întrucît permite aprecierea eficacității intervenției chirurgicale prin dispariția definitivă a semnelor anormale, fapt constatabil după 6 luni pînă la 2 ani postoperator (Arseni și colab., 1970).

Diagnosticul se poate pune deseori numai pe baza dismorfiei craniene, suficientă pentru un clinician cu experiență. Susținerea și confirmarea diagnosticului clinic se fac pe baza datelor examenului radiologic.

În ceea ce privește **diagnosticul diferențial**, este necesar a deosebi craniostenoză de o serie de afecțiuni, în special la sugari. Astfel se impune, în primul rînd, eliminarea dismorfiilor cranio-faciale care nu sînt însoțite de închiderea prematură a suturilor. Uneori, deformările craniene datorite craniostenozei sînt atribuite în mod eronat traumatismelor obstetricale, mai ales în cazul sinostozei unilaterale a suturii coronare, în care morfologia craniului este asimetrică. Cele mai frecvente erori de diagnostic în pediatrie includ microcefaliile. Pentru microcefalie pledează: antecedentele, ca nașterea distocică, hemoragia cerebro-meningiană; importanța semnelor neurologice (tonusul și reflexele arhaice grav perturbate); aspectul morfologic al extremității cefalice; masivul facial mare, cu craniu discordant mic; aspectul radiologic; dezvoltarea normală a masivului facial, contrastînd cu dimensiunea mică a craniului, care are însă siluetă armonioasă; absența semnelor de hipertensiune intracraniană, cu suturile prezente.

Evoluție. Este greu de prevăzut evoluția craniostenozelor. În decursul acesteia se pot întîlni următoarele forme clinice: asimptomatice, perfect compensate; cronice, însoțite de dismorfie cranio-facială în grade variabile, atrofie optică progresivă, tulburări psihice sau întîrziere în dezvoltarea staturo-ponderală; acute, reprezentate fie prin decompensarea unei forme lente, fie prin survenirea unei complicații în evoluția unei forme cronice (puseu de HIC).

Considerăm că, odată descoperită, chiar cu totul accidental, craniostenoză nu trebuie lăsată să evolueze la întîmplare.

Prognosticul este în funcție de sutura interesată și de precocitatea sinostozei și a indicației operatorii. Afectarea izolată a suturii coronare sau asociată și cu a celei sagitale este grevată de un prognostic mai grav. Prognosticul funcțional și estetic a fost mult îmbunătățit prin precocitatea indicațiilor operatorii.

Tratament. Singurul tratament capabil să prevină sau să suprimă HIC și să asigure o plasticitate craniană durabilă, cu o dezvoltare encefalică normală, este tratamentul chirurgical. Principiul general al intervenției operatorii este craniectomia decompresivă cât mai fiziologică, menită să desfacă sutura sinostozată și să întârzie sau să suprimă reosificarea pînă la vîrsta de închidere normală a suturilor. Această craniectomie permite o dezvoltare cerebrală normală. Ținînd cont de curba de creștere a craniului la sugar, corespunzătoare unei creșteri rapide a creierului, decompresiunea suturii sinostozate trebuie efectuată cât mai devreme, și anume în primul an de viață, pentru a preveni tulburările oftalmologice și psihice consecutive și din motive estetice. Deci, imediat ce diagnosticul de craniostenoză este stabilit, indicația operatorie este obligatorie.

La copiii mai mari de 3 ani, la care craniostenoză a rămas compensată, bine suportată, unii autori socotesc că se poate temporiza sub supraveghere, pentru a preveni imediat decompensarea craniostenozei (Gaudier și colab., 1967). Noi sîntem de părere că îndată ce se pune diagnosticul de craniostenoză, indiferent de vîrstă, sub 13—14 ani, adică înainte de osificarea suturilor, se impune indicația operatorie. Nu trebuie să așteptăm decompensarea unei craniostenoze, cu efecte mai ales oftalmologice rapid evolutive și cu leziuni ireversibile. Ceea ce pledează cu hotărîre pentru intervenție în craniostenoze este riscul complicațiilor neuro-oftalmologice secundare, și nu motivele estetice.

Indicațiile operatorii intră în discuție după unii autori și în funcție de tipul de craniostenoză. Astfel, toți autorii sînt de acord că în caz de sinostozare prematură a coronarelor, trebuie intervenit în mod sistematic, în timp ce în sinostozarea sagitală, intervenția este necesară, după Freeman și Barekove (1972), numai în caz de apariție a semnelor oculare.

Indicațiile operatorii după Mücke (1972), sînt formulate astfel: operațiile profilactice trebuie efectuate la vîrsta de sugar, limita de vîrstă pentru o operație profilactică fiind 3 ani. Mai tîrziu, indicația operatorie va fi hotărîtă de sutura sinostozată, de dezvoltarea tabloului simptomatic, de pneumoencefalografie. În cazul sinostozelor premature, cu fenomene de hipertensiune intracraniană, există indicație operatorie la orice vîrstă.

Contraindicațiile operatorii sînt cazurile cu tulburări neuro-psihice foarte grave, cazurile de cecitate, stările plurimalformative, în care alte malformații constituie prima urgență.

Metodele operatorii constau în: craniectomii liniare (ce tind să restabilească suturile fiziologice), craniectomii prin fragmentare osoasă multiplă (King, 1938), volete uni- sau bilaterale (Schürmann, 1956; Anderson și Geiger, 1965; Kozyrev, 1960; Sorour, 1961; Davis și colab., 1969), craniectomie totală a calotei (Powiertowsky și Matlosz, 1966), sau desfacerea tuturor suturilor (Bagdasar și colab., 1941; Arseni, 1957) (fig. 61 a, b, c).

În prezent, în craniostenoză nu utilizăm o operație standard, ci efectuarea craniectomiei variază în funcție de fiecare tip de craniostenoză.

Pentru împiedicarea reosificării precoce, deci pentru prevenirea recidivelor, se folosesc fie materiale de interpoziție pe marginile craniectomiei (foiță de tantal, foi de polietilen), fie metode cu acțiune directă asupra foitei externe a *durei*, ca soluția Zenker sau ablația foitei externe a *durei mater* (Brenner, 1965).

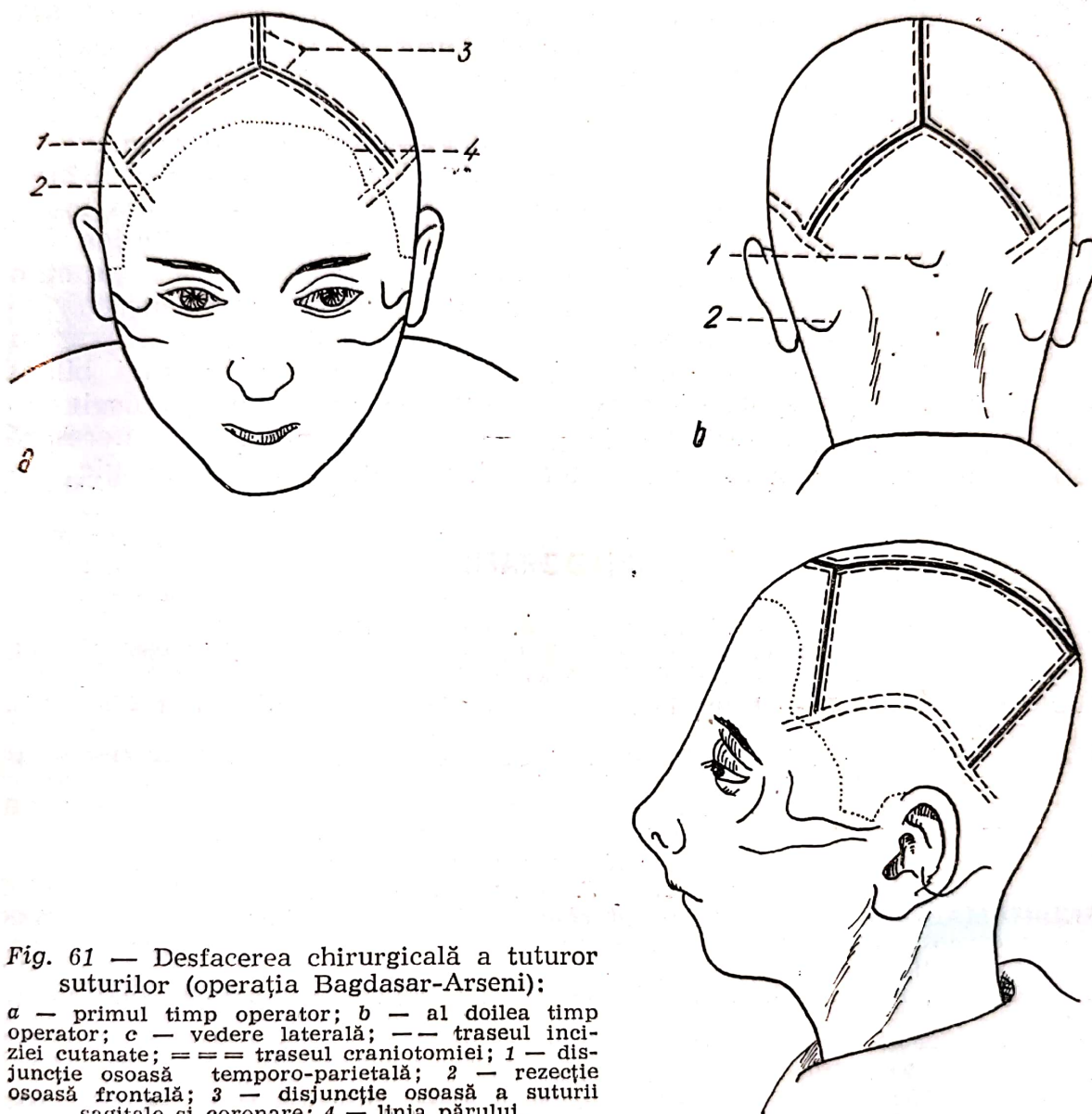


Fig. 61 — Desfacerea chirurgicală a tuturor suturilor (operația Bagdasar-Arseni):

a — primul timp operator; b — al doilea timp operator; c — vedere laterală; — — traseul inciziei cutanate; === traseul craniotomiei; 1 — disjuncție osoasă temporo-parietală; 2 — rezecție osoasă frontală; 3 — disjuncție osoasă a suturii sagitale și coronare; 4 — linia părului.

În exoftalmia accentuată, după efectuarea intervenției operatorii propriu-zise, se poate efectua încă un timp operator complementar — rezecția plafoanelor orbitare, adică decompresia orbitelor pentru a ameliora exoftalmia.

Rezultate. Succesul intervenției depinde de precocitatea diagnosticului. Eșecurile operatorii apar acolo unde leziunile sînt deja vechi, fixate, adică la copii operați tardiv. Datorită perfecționării tehnicii, indicațiilor corect stabilite și efectuării operațiilor sub anestezie generală, în ultimii 20 de ani nu am avut mortalitate, iar rezultatele au fost

satisfăcătoare. Postoperator au fost urmărite 74 de cazuri de craniostenoze operate în Clinica de neurochirurgie din București, pe o perioadă variind între 6 luni și 20 de ani, constatînd: 36 de cazuri de ameliorări neuro-psihice evidente; 17 cazuri cu dezvoltare intelectuală la limita superioară (premianți); 10 cazuri cu ameliorări ușoare. Nu au existat ameliorări la cazurile care, la internare, prezentau și epilepsie. În unele cazuri de decolorare papilară s-a obținut o ameliorare a vederii. Cu excepția unui caz, postoperator nu s-au observat agravări ale tulburărilor de vedere. Rezultatele favorabile se referă în special la copiii operați la vîrsta mică — sugar și copil mic.

Probleme de profilaxie. Pericolul reducerii capacității craniene și, prin aceasta, al instalării mai devreme sau mai tîrziu a hipertensiunii intracraniene, mai mult sau mai puțin intense, cu dismorfii cranio-faciale, leziuni oftalmologice și tulburări psihice ireversibile ulterior, necesită depistarea timpurie a bolii la sugar și impune ca fiecare sugar cu o formă dubioasă a craniului să fie prezentat la un examen neurochirurgical, pentru măsurarea perimetrului cranian, practicarea unui examen radiologic al craniului, a unui examen oftalmologic și a unui bilanț neuro-psihic complex. Se va face, în continuare, examen radiologic repetat la 2—4 luni, cu urmărirea perimetrului cranian. Este necesară depistarea cazurilor în mediile obstetrical, pediatric și oftalmologic.

BIBLIOGRAFIE

- ABBE R., COLEY W. B. — *J. nerv. ment. Dis.*, 1892, 10, 512.
ADELOYE A., STEINER G. M., EMERY J. L. — *J. Neurosurg. Sci.*, 1964, 18, 244.
ADELSTEIN L. Y. — *Amer. J. Surg.*, 1938, 40, 384.
AJURIOGUERRA J. — *Manuel de psychiatrie de l'enfant*, Masson et Cie, Paris, 1974.
ALESSANDRESCU D., RUSU O., PASCU F., NICULINA LEONTE — *Obstet. și Ginec.*, 1970, 18, 281.
ALTER M. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1962, 7, 411.
AMELI N. O. — *Brain*, 1966, 89, 549.
ANDERSON F. M., GEIGER L. — *J. Neurosurg.*, 1965, 22, 229.
ANDERSON F. M., LANSING B. H. — *J. Pediat.*, 1966, 69, 88.
ANDRÉ MADELEINE — *Pronostic et résultats éloignés des interventions sur craniosténoses prématurées (À propos de 36 observations personnelles)*, Thèse, Lyon, 1970.
APPLEBY A., FOSTER J. B., HANKINSON J., HUDSON P. — *Brain*, 1968, 91, 1, 131.
ARNOLD I. — *Beitr. Path.*, 1894, 16, 1.
ARSENI C. — *Zbl. Neurochir.*, 1957, 17, 363.
ARSENI C., CRISTIAN C., TERZI A., ROMAN I. — *Pediatrics (Buc.)*, 1970, 19, 349.
ARSENI C., HORVATH LENKE, CARP N., CIUREA V. — *Comunicare U.S.S.M., Soc. de pediatrie*, București, 1972.
ARSENI C., HORVATH LENKE, CIUREA V. — *Comunicare U.S.S.M., Soc. de neurologie-neurochirurgie*, București, 1971.
ARSENI C., HORVATH LENKE, CIUREA V. — *Malformația Dandy-Walker*, Comunicare U.S.S.M., București, 1974.
ARSENI C., HORVATH L., CIUREA V. — *Pediatrics (Buc.)*, 1971, 20, 517.
ARSENI C., HORVATH L., SIMIONESCU N., CIUREA V. — *Pediatrics (Buc.)*, 1976, 25, 233.
ARSENI C., MARETSIS M. — *Neurologia (Buc.)*, 1967, 12, 335.
ARSENI C., MARETSIS M. — *Neurologia (Buc.)*, 1972, 17, 15.
ARSENI C., HORVATH LENKE, ILIESCU D. — *Pediatrics (Buc.)*, 1965, 15, 337.
ARSENI C., HORVATH LENKE, ILIESCU D. — *Chirurgia (Buc.)*, 1966, 15, 385.

- WEED L. H. — *Carnegie Inst. Wash. Publ.*, 1917, 14, 116.
WEIGKMAN F. — *Zbl. Neurochir.*, 1955, 15, 38.
WIESE M. G., KEMPE L. G., HAMMON W. M. — *J. Neurosurg.*, 1972, 37, 475.
WILKINSON A. W. — *Cand. med. Ass. J.*, 1968, 98, 4, 205.
WILSON S. A. K., BRUCE A. N. — *Neurology*, vol. II, Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1940, 1 389—1 405.
WRIGHT R. L. — Congenital Dermal Sinuses. In: „Progress in Neurological Surgery“, vol. IV, S. Karger, Basel, 1971, p. 175.
ZACHARY R. B. — An Appraisal of the Surgery for Meningocele. In: „Clinical Neurosurgery“, vol. XII, Williams and Wilkins Comp. Baltimore, 1965, p. 313.
ZACHARY R. B. — *Lancet*, 1968, ii, 7 562, 274.
ZANDER E., OBERSON R. — *Rev. oto-ophtalm.*, 1964, 36, 237.
ZINGESSER L., SCHECHTER M., LEVÝ A., WISOFF H. — *Brit. J. Radiol.*, 1964, 37, 905.
YASHON D. — *J. Neurosurg.*, 1963, 20, 105.
YEN STELLA, MACMAHON B. — *Lancet*, 1968, ii, 623.

ENCEFALOPATIILE INFANTILE SECHELARE

BEATRICE PRUSKAUER-APOSTOL

Encefalopatiile infantile sechelare (denumite „*encéphalopathies infantiles*“ — în limba franceză; „*cerebral palsy*“ — în limba engleză; „*Zerebrale Kinderlähmung*“ — în limba germană) sînt definite de către Hagberg ca sindroame de handicap motor, neprogresive, care se caracterizează clinic prin deficit de motilitate și tulburări de postură, datorite lezării creierului imatur. Aceste boli se grupează împreună după opinia lui Hagberg (1976) prin problemele similare pe care le ridică în privința educației, școlarizării și încadrării în viața socială.

Cadrul encefalopatiilor infantile sechelare cuprinde un grup de boli eterogen ca simptomatologie clinică, depășind handicapul motor și tulburarea de postură — boli cu o etiologie foarte variată, care au însă următoarele caracteristici comune:

— vîrsta de apariție a leziunii cerebrale se situează între ultimele trei luni de sarcină — naștere — primii doi ani de viață — deci perioada de maturare a sistemului nervos central —, factorii nocivi de orice categorie determinînd leziuni pe creierul imatur;

— prin momentul de apariție a bolii, encefalopatiile infantile pot fi congenitale, dar nu sînt genetic determinate, nu se transmit ereditar, nu au caracter familial, ci sînt „boli dobîndite“;

— nu sînt boli evolutive, ci reprezintă stadiul sechelar al unor procese patologice acute sau subacute stinse; deseori, unele forme de encefalopatii infantile pot avea chiar o evoluție regresivă;

— datorită vîrstei de apariție a leziunii encefalice, simptomatologia neurologică este însoțită în majoritatea cazurilor de epilepsie și handicap în dezvoltarea psihică, ca expresie a suferinței unui cortex cerebral imatur.

La aceste trăsături principale ale encefalopatiilor infantile, putem adăuga (după Hagberg) faptul că acest grup de boli ridică probleme similare în privința educației, școlarizării și încadrării în viața socială, adăugînd și problemele de recuperare funcțională motorie.

Frecvența pe plan mondial a encefalopatiilor infantile sechelare se situează, în ultimele decenii, în medie la circa 2‰. Statisticile suedeze prezintă cifra record de scădere a incidenței encefalopatiilor infantile de la 2,4 (la 1 000 de copii născuți vii), în 1954, la 1,3‰ în anul 1976 (!).

Etiologia encefalopatiilor infantile cuprinde o multitudine de factori cauzali pe care îi vom grupa, în funcție de momentul apariției leziunii cerebrale, în factori prenatali, intranatali, paranatali și postnatali, pentru perioada neonatorum pînă la 2 ani.

Cele mai numeroase encefalopatii infantile se datoresc unor factori intranatali sau paranatali (între 40 și 60% — după diverși autori).

În unele cazuri, în determinarea unor encefalopatii infantile pot coexista factorii prenatali cu cei anoxici intranatali.

a) **Cauze prenatale.** Printre cauzele care pot determina encefalopatiile infantile în perioada fetală, trebuie considerate toate disgravidiiile ultimei perioade a sarcinii, toxemia gravidică sau afecțiunile toxiinfecțioase (chiar minore) ale mamei, care acționează, prin placentă, nociv asupra sistemului nervos central al fătului.

Deosebit de importantă în determinarea unor leziuni cerebrale la făt s-a dovedit a fi disfuncția placentară în ultimele două luni de sarcină, și în special disfuncția în cea de-a 35-a săptămîină, însoțită de sîngerări. Tulburări ale circulației sanguine în placentă (infarct, anemie, hipotensiune arterială, decolare precoce, fenomene de stază) pot produce opriri în dezvoltarea creierului fetal.

Deficiențele în nutriția mamei, diverse sindroame carentiale, tulburări endocrine ale mamei determină leziuni ale sistemului nervos central la făt. S-a observat că diabetul mamei, chiar dacă este echilibrat, poate determina hipoglicemia fătului și, prin aceasta, hipoxie cerebrală fetală cronică, capabilă să compromită dezvoltarea normală a parenchimului cerebral. În aceste cazuri se constată arierări neuro-psihiice.

Traumatismele asupra uterului gravid — prin căderi sau lovituri — sînt, de asemenea, cauze prenatale ale encefalopatiilor infantile.

Iradieră mamei cu raze Röntgen în scop diagnostic sau terapeutic este nocivă pentru creierul fetal. De asemenea, radiațiile ionizante, radiațiile gamma.

Dintre factorii toxici exogeni care duc la lezarea gravă a creierului fetal amintim tranchilizantele majore, medicamentele psihotrope, alcoolul, plumbul, oxidul de carbon. Se descriu cazuri de intoxicații ale mamei în ultimele luni de sarcină cu monoxid de carbon, după care mama nu rămîne cu nici o sechelă, dar copilul se naște encefalopat, cu edem cerebral și necroze hemoragice în nucleii bazali. Creierul fetal este mult mai sensibil la anoxie decît creierul nou-născutului.

Alte cauze prenatale: incompatibilitatea sanguină între mamă și făt, izoimunizarea factor Rh, ABO, autoimunizarea, purpura trombocitopenică, anemia gravă a mamei, albuminuria, tulburările dismetabolice, biochimice.

În privința prematurității, uneori se pune problema dacă o afecțiune prenatală determină prematuritatea (cum se pare că ar fi cazul în unele leziuni ale sistemului extrapiramidal și în mod deosebit în atetoză dublă) sau dacă, dimpotrivă, prematuritatea este cauza unor encefalopatii infantile. Considerăm ambele ipoteze posibile; prematuritatea

poate fi efectul unei encefalopatii infantile dobândite prenatal, dar prematuritatea de orice natură extraneurologică poate deveni cauza unei encefalopatii paranatale sau postnatale.

b) *Cauze intra- și paranatale.* Accidentele intranatale cele mai frecvente se datoresc traumatismelor obstetricale care produc hemoragii intracraniene (hemoragie epidurală, hematom subdural sau hemoragii cerebrale intraparenchimatoase), urmate ca frecvență de anoxia sau hipoxia la naștere.

Encefalopatiile infantile cele mai numeroase se produc în momentul nașterii.

Se consideră că, în general, hemoragiile intranatale determină în special leziuni la nivelul sistemului piramidal, fiind cauza cea mai frecventă a hemiplegiilor infantile, în timp ce accidentul anoxic sau hipoxic ar leza preferențial sistemul extrapiramidal, fiind cauza cea mai frecventă a sindromului de atetoză dublă. Nou-născutul fiind mai rezistent la hipoxie decât fătul, atetoză dublă este de fapt rezultatul unei hipoxii cerebrale care debutează în perioada prenatală și se continuă intranatal. Anoxia prenatală și diskinezia fătului pot provoca în unele cazuri atât prematuritate, cât și imaturitate, care, complicându-se în cursul unei nașteri laborioase cu o suferință de tip hipoxic intranatal, determină encefalopatii infantile severe.

Scăderea debitului circulator cerebral intranatal la nou-născut se produce în cazul unor nașteri laborioase prelungite, în anomalii de prezentație și travaliu, în cazul insuficienței de transport al oxigenului prin vena și artera ombilicală, în sarcina prelungită, strangularea cordonului ombilical, circulara simplă sau dublă de cordon ombilical, *placenta praevia*. De asemenea, administrarea unor substanțe sedative, anestezice, barbiturice în exces mamei în cursul travaliului și al nașterii poate determina o scădere a debitului circulator în creierul nou-născutului.

Rolul factorului anoxic la naștere în geneza encefalopatiilor infantile a fost apreciat diferit de diverși autori. În observațiile noastre, făcute în colaborare cu dr. Cr. Dumitrescu pe 100 de copii născuți asfixici *neonatorum*, s-a studiat relația dintre durata și gradul hipoxiei și encefalopatia de diferite grade. În acest sens se constată o certă nocivitate a asfixiei albe (mergînd pînă la 100%) și o totală lipsă de nocivitate a apneei tranzitorii; în cazul asfixiei intranatale albastre se observă că în 90% din cazurile de encefalopatii infantile de diverse grade (de la o întîrziere de cîteva luni—1 an în dezvoltarea psiho-motorie a copilului, pînă la sindroame neurologice sechelare persistente) a preexistat anoxia semnalată la naștere, care a fost precedată de o suferință fetală cu hipoxie în a doua jumătate a perioadei de sarcină.

Studiind suferința cerebrală a nou-născutului la termen, Varangot și colab. (1975) pe 65 de cazuri, găsesc la 45 de copii factori obstetricali, ca anomalii de prezentare și travaliu. Acestea se observă imediat postnatal prin următoarele semne neurologice care permit diagnosticarea precoce a unei encefalopatii infantile:

— torpoare, alimentație imposibilă sau foarte dificilă, trecerea în stare subcomatoasă sau comă;

— tulburări de tonus, în sensul unei hipertonii în majoritatea cazurilor, sau al unei hipotonii;

— anomalii ale reflexelor primare și ale reflexelor tranzitorii specifice ale stadiului *neonatorum*;

— iritabilitate excesivă, cu tremor generalizat, clonii, descărcări clonice, agitație cu tulburări de somn, convulsii;

— tulburări respiratorii.

Cukier și colab. (1976), observînd 99 de nașteri cu anoxie (dintre care majoritatea erau prematuri), constată, după șapte ani de evoluție, următoarele:

— 51% dintre copii erau normali;

— 36% prezentau un handicap motor și psihic, pe care l-au recuperat între 3½ și 6 ani;

— 13% au prezentat sechele neuro-psihice grave persistente.

Csermely (1972) consideră că numai în cazul coexistenței unei anoxii acute, subacute sau cronice în perioada fetală cu un accident anoxic intranatal se produc arierări neuro-psihice, mergînd pînă la forme grave, ireversibile, prin distrugerea parenchimului nervos.

În cazul unei evoluții prenatale normale, factorul anoxic, acționînd singur în cursul unei nașteri laborioase cu travaliu prelungit (fără traumatism obstetrical), poate determina, după Davies și colab. (1975), numai forme ușoare de encefalopatii infantile, sub aspectul unor diplegii discrete, cu prognostic bun și posibilități de recuperare evidente.

În afara cauzelor intranatale propriu-zise, mai pot acționa nociv asupra sistemului nervos central al nou-născutului și unii factori paranatali și neonatali, care au ca efect tot apariția unor encefalopatii infantile. Dintre aceștia, cei mai importanți sînt: traumatismul cranio-cerebral al nou-născutului în primele 24 de ore, hipoxia de cauze diverse, acidoza nou-născutului, hipoglicemia, hiperbilirubinemia, hipernatremia, hipocloremia, hipotermia.

c) *Cauze postnatale*. Perioada postnatală în care este posibilă apariția unor encefalopatii infantile se situează între 0 și 2 ani, perioadă deosebit de importantă pentru procesele de mielinizare și maturare a sistemului nervos central.

Etiopatogenia encefalopatiilor infantile între 0 și 2 ani este foarte variată, dar orice factor nociv acționează asupra sistemului nervos central al copilului la această vîrstă în același mod, determinînd oprirea în dezvoltare a creierului imatur. Astfel, cauzele postnatale cele mai diverse au un efect similar, determinînd, după sediul leziunii, forme diferite ca simptomatologie clinică ale encefalopatiilor infantile.

Traumatismele cranio-cerebrale (destul de frecvente dealtfel, în special în perioada 1—2 ani) pot fi urmate de encefalopatii infantile.

Bolile infecțioase, orice meningoencefalită a sugarului sau a copilului mic generează encefalopatii infantile. Bolile infecțioase generale — rujeola (fig. 62, a, b, c), rubeola, gripa, scarlatina, tusea convulsivă entericele infecțioase acute — pot determina neuroinfecții secundare, care la această vîrstă dau semnele clinice ale unor encefalopatii infantile ce pot rămîne în stadiul sechelar.

De asemenea, vaccinările profilactice pot fi cauza unor reacții alergice la nivelul sistemului nervos central, determinînd leziuni de tip encefalopatie infantilă.

Accidentele vasculare cerebrale ale copilului mic, atît pe sistemul arterial, dar în special pe sistemul venos, la nivelul sinusurilor venoase, cît și pe vasele mici și capilare, generează encefalopatii infantile deseori cu sechele severe. Este vorba atît de mici hemoragii, care însoțesc și unele neuroinfecții — cum este cazul special al meningoencefalitei gri-

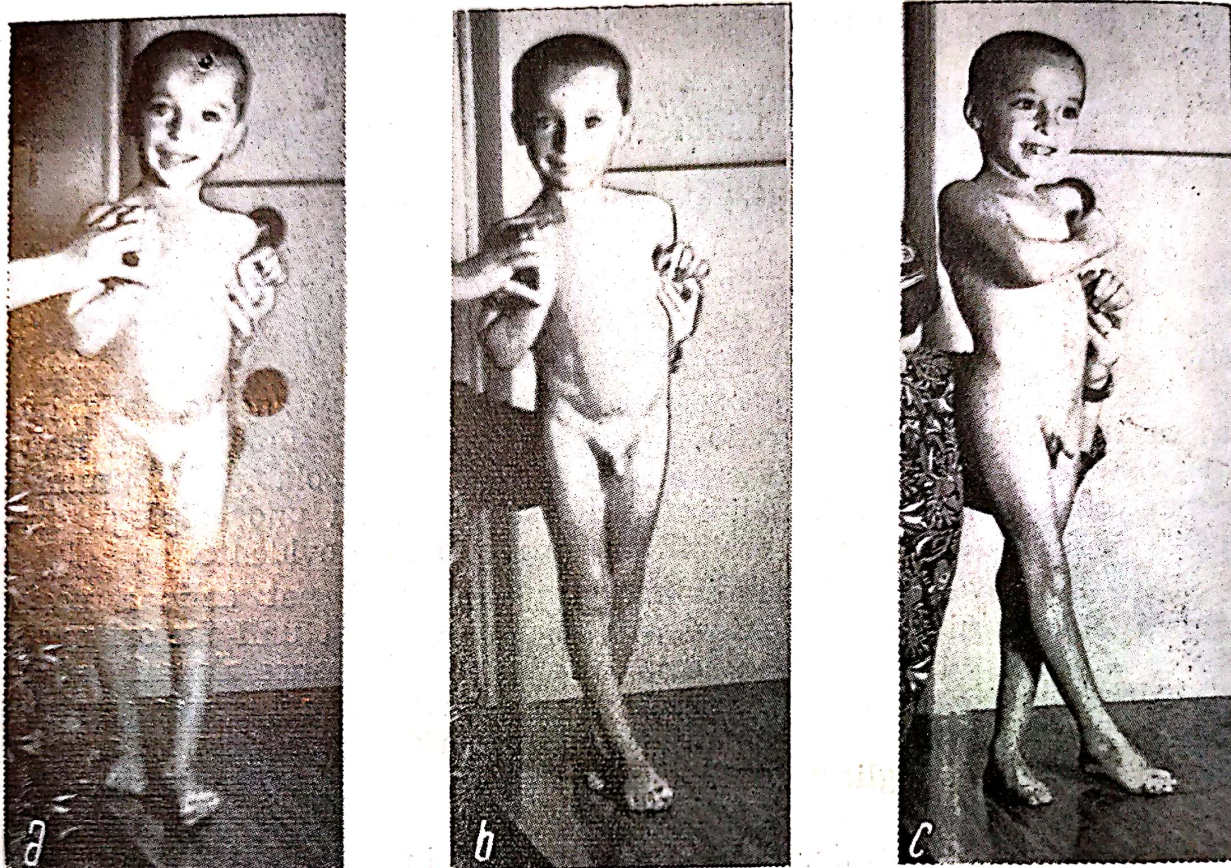


Fig. 62 — Copilul N.I., în vîrstă de 5 ani, născut la termen, dezvoltat normal pînă la vîrstă de 6 luni. La 6 luni se îmbolnăvește de rujeolă, cu complicații neurologice. Diagnostic: encefalopatie infantilă sechelară, formă triparetică. Ortostatismul este posibil numai sprijinit (a); mersul „în foarfece” (b, c), cu „semnul drapelului” pozitiv la membrul superior drept (c).

pale a sugarului —, cît și mai frecvent, de tromboze aseptice sau septice, de origine infecțioasă, care duc la multiple focare de necroză perivasculară, diseminate în parenchimul cerebral și însoțite de edem (fig. 63, a, b, și 64, a—d).

Unele encefalopatii infantile de cauză vasculară debutează ictiform — ca în accidentul cerebro-vascular al adultului —, alteleori debutul este febril, iar semnele clinice de focar se instalează mai puțin brutal.

Există și encefalopatii infantile de cauză toxică, dar acestea sînt mai puțin frecvente.

Simptomatologie. Semnele clinice ale encefalopatiilor infantile sechelare sînt destul de variate și polimorfe, în funcție de sediul leziunii, încît este necesară descrierea lor în cadrul diverselor forme clinice. În general, se poate afirma că orice encefalopatie infantilă prezintă, într-o măsură mai mare sau mai mică, următoarele elemente clinice:

— handicap motor, deficit de motilitate voluntară de diverse grade și localizări;

— tulburări de tonus (hipertonie în majoritatea cazurilor, dar există și encefalopatii infantile hipotone sau variații de tonus de la hiper- la hipotonie);

— tulburări de echilibru;

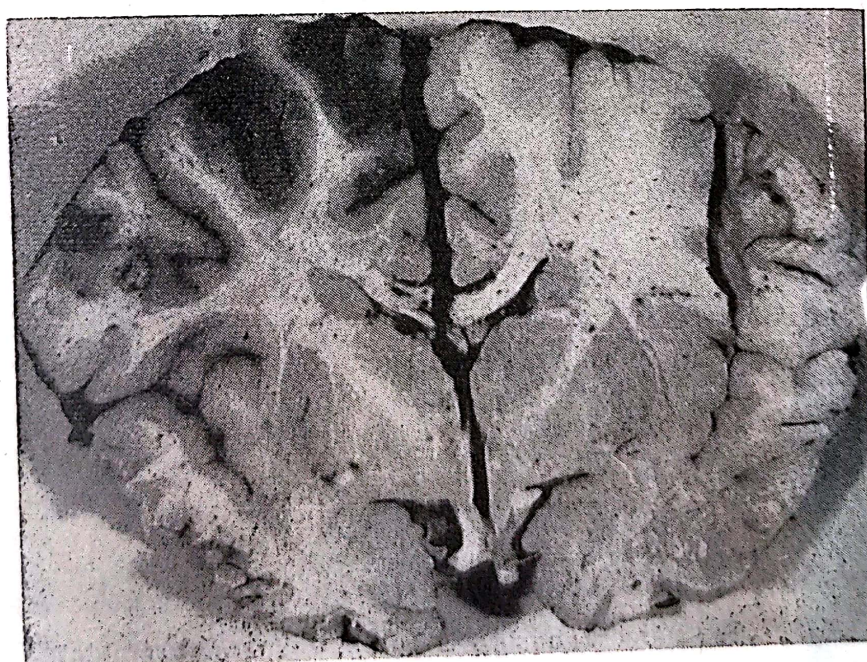
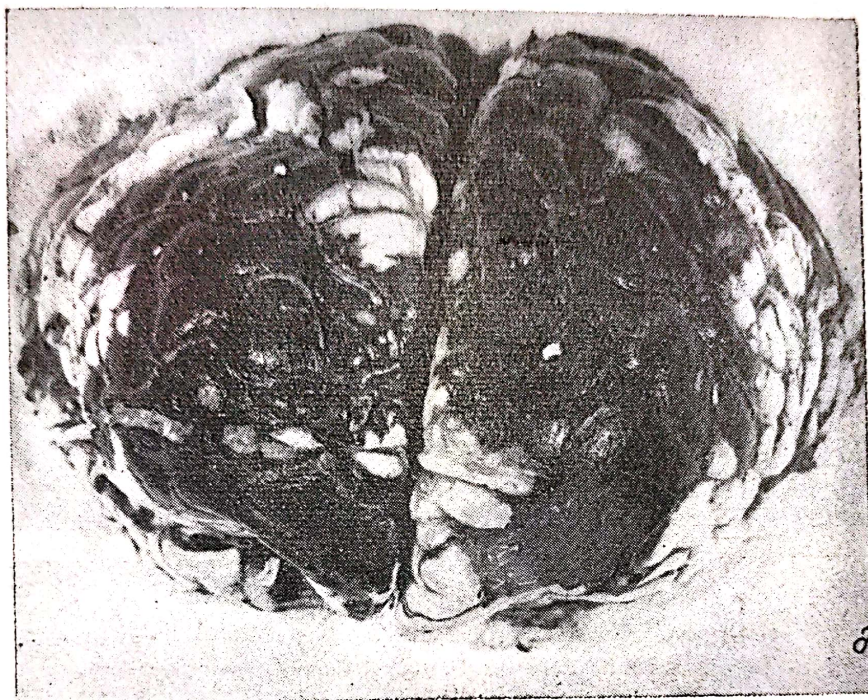


Fig. 63 — Hemoragii subpiale întinse situate pe convexitatea lobilor frontali și parietali (a). Secțiune verticofrontală la nivelul chiasmei optice: se observă infarctizări ale scoarței cerebrale în circumvoluțiile frontale și parietale în emisfera dreaptă, edemul scoarței cerebrale și al centrului oval în ambele emisfere (b) (colecția C. Arseni, Lenke Horvath și N. Carp).

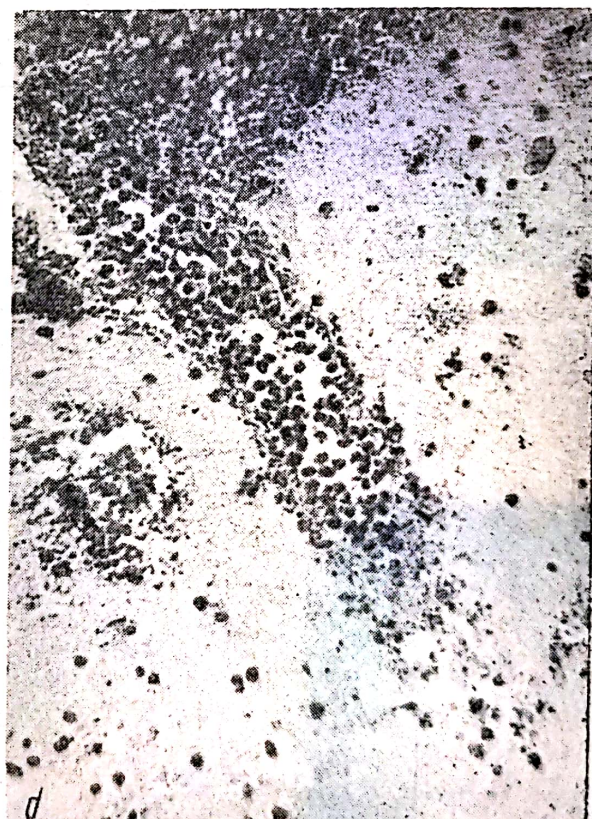
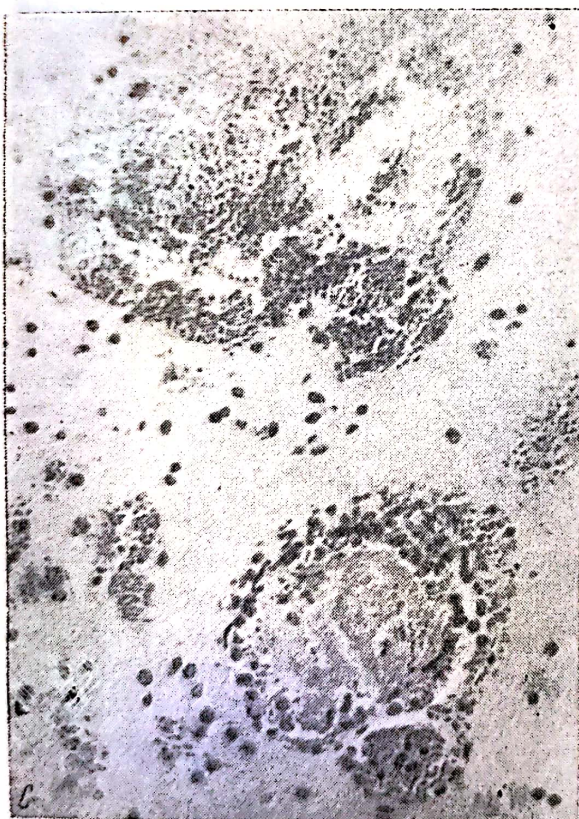
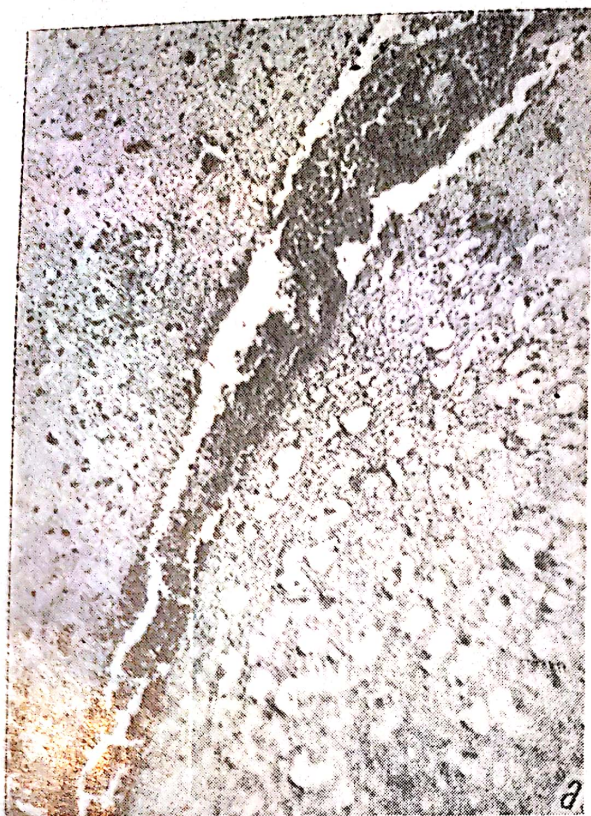


Fig. 64 — a — stare spongioasă a substanței corticale în vecinătatea unei vene parțial trombozate (col. P.T.A.H.; X 100); b — venă subependimară la nivelul cornului anterior al ventriculului lateral drept, cu tromb fibrino-leucocitar (col. hematoxină-eozină; X 60); c — zonă din substanța corticală cu hemoragii și venulă cu tromb fibrinos și perete infiltrat cu leucocite (col. hematoxină-eozină; X 100); d — venulă cu tromb leucocitar, penetrantă în cortex (col. van Gieson; X 200) (colecția C. Arseni, Lenke Horvath și N. Carp).

- mișcări involuntare;
- crize de epilepsie generalizată (*grand mal*) sau de tip *petit mal*, absențe, mioclonii etc.;
- handicap în dezvoltarea vorbirii;
- handicap în dezvoltarea psihică, uneori chiar tulburări psihice sechelare severe, sub formă de oligofrenii, de diverse grade, care se pot însoți și de unele tulburări de comportament.

Forme clinice. Se descriu următoarele forme clinice de encefalopatii infantile sechelare:

- forma spastică (lezarea predominantă a fasciculelor piramidale);
- forma atetozică (lezare predominantă a sistemului extrapiramidal);
- forma ataxică (prin leziuni la nivelul cerebelului);
- forma rigidă (leziuni extrapiramidale asociate cu leziuni ale fasciculelor piramidale);
- forma atonă („copil moale” prin leziuni asociate cerebeloase, extrapiramidale și corticale);
- forma tremblantă (leziune extrapiramidală);
- forma mixtă.

Cele mai multe cazuri de encefalopatii infantile se încadrează în forma spastică (peste 50% din totalul encefalopatiilor infantile); urmează, în ordinea frecvenței, forma atetozică.

O'Reilly (1975) prezintă un studiu clinic pe 1 700 de cazuri de encefalopatii infantile, încadrate astfel după incidența formelor clinice:

— forma spastică	61,4%
— forma atetozică	12,7%
— forma ataxică	4,7%
— forma rigidă	8,0%
— forma atonă	0,8%
— forma tremblantă	0,2%
— formele mixte	12,2%

Același autor, pe un alt grup de 658 de copii cu sechele de encefalopatii infantile, găsește o incidență procentuală a formelor clinice asemănătoare, cu excepția formei atetozice, care cuprinde în acest grup un număr (respectiv o proporție) aproape dublă de cazuri:

— forma spastică	54,0%
— forma atetozică	21,1%
— forma ataxică	5,2%
— forma rigidă	9,6%
— forma atonă	0,2%
— forma tremblantă	0,3%
— formele mixte	9,6%

2.1. FORMA SPASTICĂ

Forma spastică a encefalopatiilor infantile se caracterizează clinic prin existența unor tulburări de motilitate voluntară, cu păstrarea motilității automate și reflexe, hipertonie, hiperreflectivitate osteotendinoasă, abolirea reflexelor cutanate abdominale și cremasteriene și persistența unor reflexe peste vârsta de 2 ani, cum ar fi reflexul cutanat plantar în extensie dorsală — semnul Babinski. Acest sindrom de neuron motor central este reflectarea unei leziunii de regulă la nivelul cîmpului 4.

Forma spastică a encefalopatiilor infantile cuprinde patru entități clinice mai importante, și anume:

- a) diplegia spastică infantilă;
- b) hemiplegia infantilă;
- c) hemiplegia dublă sau tetraplegia infantilă;
- d) sindromul pseudobulbar infantil.

Cea mai frecventă este diplegia spastică infantilă, denumită și „diplegie spastică congenitală” sau „boala Little”.

2.1.1. DIPLEGIA SPASTICĂ INFANTILĂ

Etiologia diplegiei spastice infantile este variată; unii autori consideră că anumite anomalii cromozomiale ar fi preexistente bolii dobândite intrauterin sau intranatal, facilitând apariția acestora la diferite noxe minore.

Cauzele care determină această formă clinică de encefalopatie infantilă acționează în general prenatal (de exemplu unele toxiinfecții intrauterine), dar majoritatea cazurilor de diplegie spastică infantilă se constată că sînt urmarea unei suferințe anoxice sau hipoxice fetale, care se continuă și intranatal (prezentări vicioase, travaliu prelungit, naștere laborioasă, circulare de cordon, *placenta praevia*, versiuni, traumatism obstetrical ischemiant).

Prematuritatea semnalată în foarte multe cazuri de diplegie spastică infantilă a fost considerată de unii autori drept cauza acestei encefalopatii infantile, pe cînd alții consideră că nașterea prematură ar fi determinată (deci ar fi efectul) de anoxia din perioada fetală.

Substratul morfopatologic al diplegiei spastice infantile este reprezentat de o scleroză atrofică lobară (fig. 65), bilaterală și simetrică, înso-



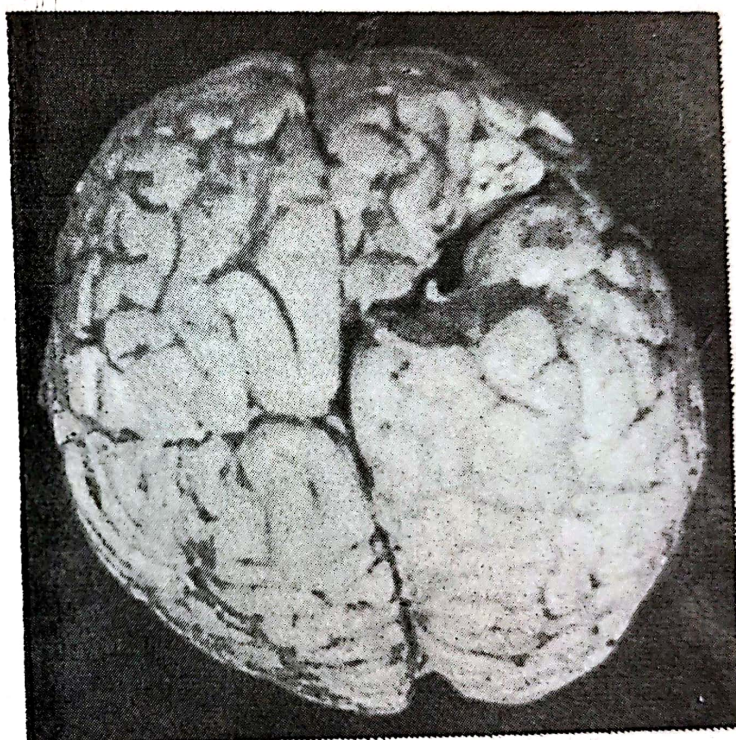
Fig. 65 — Focar de scleroză atrofică lobară amputînd substanța cenușie corticală, care la acest nivel este mai palidă și mai îngroșată (colecția A. Kreindler și Beatrice Pruskauer-Apostol).

țită de o dezvoltare deficitară a cortexului cerebral, în special la nivelul lobilor paracentrali, în regiunea superioară a frontalei ascendente, bilateral și simetric.

Se observă degenerări ale neuronilor și înlocuirea acestora prin straturi nevrogiale fibro-scleroase, ca și degenerescenta secundară a fasciculelor piramidale bilaterale.

Aspectul de scleroză atrofică se observă uneori și la nivelul medular în fasciculele piramidale și mai discret la nivelul celor spino-cerebrale, în unele cazuri putînd cuprinde și celulele cornului anterior medular. Există cazuri în care se descriu și aplazii ale nervului optic. De asemenea, se observă în unele cazuri agenezii sau porencefalie (fig. 66).

Fig. 66 — Creier de volum normal, corespunzător vârstei, cu polii frontali insuficient dezvoltati (par turtiti); șanțul Rolando foarte adînc în emisfera stîngă; în dreapta, la nivelul șanțului Rolando se observă o depresiune continuată cu un crater, care, la rîndul său, se continuă cu un canal; pereții craterului sînt netezi și lucioși — porencefalie; circumvoluțiunile cerebrale sînt greu de identificat (colecția Marilena Alexianu).



Simptomatologia clinică se evidențiază deseori chiar din momentul nașterii: copilul este cianotic, extremitățile sînt rigide, în cazurile grave dobîndind chiar aspectul clinic de rigiditate prin decerebrare; strigătul este slab. Se observă deseori dificultăți la supt. Există cazuri, în special în formele ușoare sau fruste ale bolii, în care aspectul nou-născutului pare perfect normal.

Dezvoltarea ulterioară în primele luni de viață arată, în majoritatea cazurilor, un grad de hipertonie a membrelor inferioare și o mai mică participare a acestora la reflexele tranzitorii specifice.

În cadrul diplegiei spastice infantile se descriu patru forme clinice: *forma severă*, *forma medie*, *forma ușoară* și *forma frustă* a bolii.

În *forma severă (malignă)* a diplegiei spastice infantile se constată persistența cianozei *neonatorum*, dificultate la sugere și deglutiție, rigiditate marcată în hiperextensie a extremității cefalice și a membrelor. Reflexele tonice cervicale sînt exagerate, copilul prezentînd instabilitate termică, accese de cianoză, dificultăți la supt. Reflexele osteotendinoase

sînt vii, exagerate. Crize de epilepsie apar frecvent: alteori, crize de hipertonie fără convulsii.

Acești copii au o rezistență mică la infecții, sînt în general distrofici și deseori exitusul survine prin boli intercurrente, în cursul primului an de viață.

În *forma medie* a bolii (reprezentînd peste 50% din cazurile de diplegie spastică infantilă), nou-născutul este cianotic și hipertonic, fără tulburări persistente la supt; în primele luni se dezvoltă deseori normal în aparență; după 2—3 luni se constată însă un handicap motor: copilul nu poate ține capul, nu poate executa răsuciri în decubit, nu poate sta în șezut la vîrsta fiziologică normală a acestor performanțe.

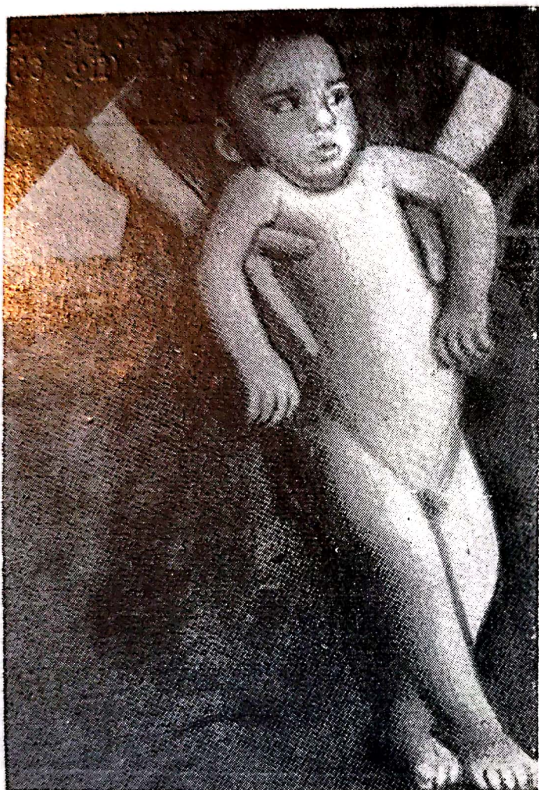


Fig. 67 — Copil sechelar după encefalopatie infantilă, forma diplegie spastică infantilă, în vîrstă de 2 ani și 4 luni. Ortostatismul, posibil numai sprijinit, se face „în foarfece” (colecția A. Kreindler și Beatrice Pruskauer-Apostol).

Tonusul este crescut, hipertonia este mult mai evidentă la membrele inferioare decît la cele superioare. La ridicarea copilului, sprijinit, în ortostatism se constată contractura în extensie a membrilor inferioare, iar la atingerea unui plan dur se observă sprijinirea pe vîrfuri (digitigrad) și încrucișarea membrilor inferioare „în foarfece” (fig. 67).

Reflexele osteotendinoase sînt foarte vii la membrele inferioare, deseori polikinetic, clonoide, difuzate pe o zonă reflexogenă largită.

Cînd copilul plînge sau țipă, se observă că întreaga musculatură a membrilor devine rigidă.

Alteori, handicapul motor al copilului devine evident pentru familie abia în jurul vîrstei de 1 an, cînd se prezintă pentru prima oară la medicul neurolog de-

oarece copilul nu poate merge. În formele de gravitate medie a bolii, copiii pot merge tardiv, întîrzierea în mers și ortostatism nesprijinit variînd de la cîteva luni pînă la 3—4 ani.

Acest handicap motor este însoțit și de o întîrziere, în general paralelă, în dezvoltarea psihică a copilului.

În momentul în care copilul începe să meargă, mersul este caracteristic: coapsele sînt rotate înăuntru, membrele inferioare rigide, în hiperextensie, genunchii se izbesc și se freacă unul de celălalt, datorită unui spasm al adductorilor, realizînd mersul caracteristic „în foarfece” prin încrucișarea în mers a membrilor inferioare, care ating solul cu vîrfurile picioarelor (mers digitigrad).

pertor
planta

jurul
pînă

mai
la ni
sînt
brele

bism

ziere
dul

leps
min

cap
este
creș
tenc
zisă

mai
obs

suf
miș
pos

her
her

obs

—
int
duc
her
reb

tul
col
fără

Persistă parapareza spastică, sindromul piramidal bilateral, cu hipertonie, hiperreflectivitate osteotendinoasă, clonus, cu reflexul cutanat plantar în extensie (Babinski bilateral), Oppenheim și Rossolimo prezente.

Reflexul tranzitor specific Moro, care în mod normal dispare în jurul vârstei de șase luni, persistă la copii cu diplegie spastică infantilă până la vârsta de 3 ani și chiar până la 4—5 ani în unele cazuri.

Comparativ cu membrele inferioare, membrele superioare sînt mult mai puțin lezate — în unele cazuri neremarcîndu-se vreun deficit motor la nivelul lor —, dar tonusul este crescut, iar reflexele osteotendinoase sînt de regulă mai vii decît la normal, însă mai puțin vii decît la membrele inferioare.

Diplegia spastică este însoțită frecvent de tulburări oculare, strabism, uneori de atrofii optice, alteori nistagmus.

În forma medie de gravitate a bolii se constată deseori și o întîrziere a vorbirii, disartrie, bradilalie, concordantă cu bradipsihia și cu gradul de arierare psihică, de oligofrenie.

La aproximativ 25% din aceste cazuri se întîlnesc și crize de epilepsie de tip *grand mal*; mai frecvente sînt însă crizele de epilepsie minoră.

În *formele ușoare și fruste* ale diplegiei spastice infantile handicapul motor, ca și cel psihic sînt mai discrete, iar recuperarea în timp este evidentă. În formele fruste simptomatologia clinică se rezumă la o creștere a tonusului în membrele inferioare, cu hiperreflectivitate osteotendinoasă și semnul Babinski prezent, fără o jenă funcțională propriu-zisă. Incidența crizelor de epilepsie în aceste forme este excepțională.

2.1.2. HEMIPLEGIA INFANTILĂ

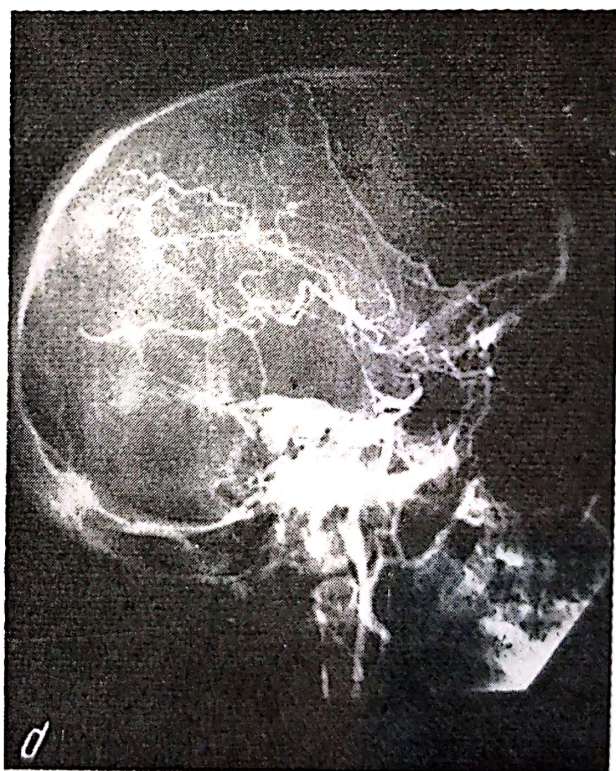
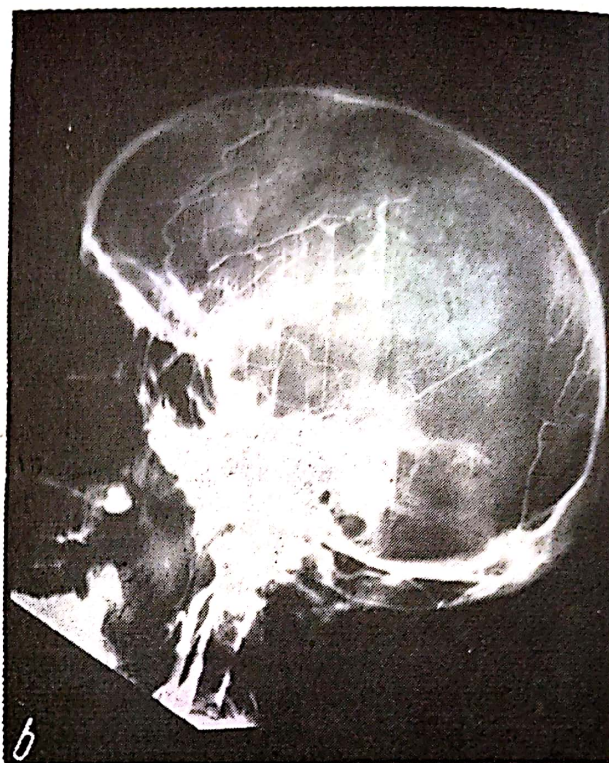
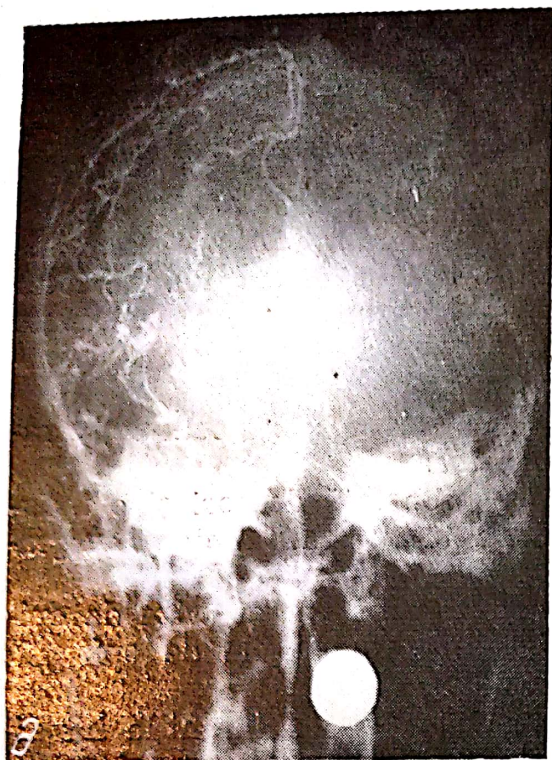
Etiologia hemiplegiei infantile este reprezentată într-un număr mare de cazuri de factorul traumatic și în special de traumatismul obstetrical.

Spre deosebire de hemiplegia dublă, în care de regulă există și o suferință intrauterină premergătoare traumatismului obstetrical, în hemiplegia infantilă unilaterală găsim numai factori natali (intra- para- și postnatali).

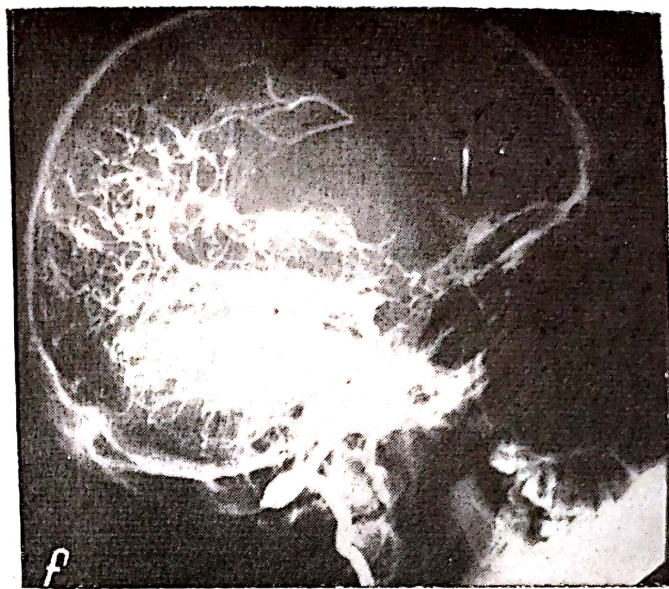
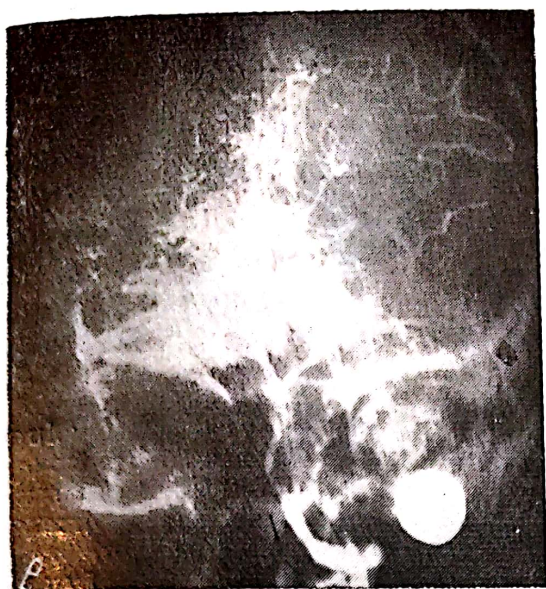
În cadrul traumatismului cranio-cerebral (obstetrical sau postnatal), hemoragia cerebrală intraparenchimatoasă este cel mai des cauza unei hemiplegii infantile.

Hemoragia cerebrală poate fi generată, în afară de traumatismul obstetrical sau de traumatismul cranio-cerebral survenit între 0 și 2 ani — prin hemoragiile subdurale, sau hematomul subdural, sau hemoragiile intraparenchimatoase, sau hematomul intraparenchimos pe care le produce —, și de capilaritele hemoragice confluențe din discraziile sanguine hemoragipare, ca și din unele neuroinfecții sau accidente vasculare cerebrale postvaccinale.

Cu excepția unei embolii cerebrale masive brusc instalate, accidentul ischemic este excepțional întîlnit la această vîrstă, deoarece, circulația colaterală fiind bogată la copii, se pot închide vase mari în mod gradat, fără a produce accidentul ischemic capabil să determine un deficit motor.



Rig. 68. — Bolnava N. D. „Moya-Moya“. Angiografie carotidiană stângă: hipoplazia arterei carotide interne; stenoză parțială a sifonului carotidian; insuficiența circulatorie a teritoriilor arterelor cerebrale anterioară și medie (a — incidența de față); pe incidența de profil (b) sifonul carotidian se continuă cu o „rețea admirabilă“ — *rete mirabilis* — de vase de neoformație. Arteriografie carotidiană internă dreaptă: stenoza sifonului carotidian drept; insuficiență circulatorie a arterelor pericaloasă și cerebrală medie; ramurile arterei carotidiene externe se suprapun peste imaginea grupului sylvian; sifonul carotidian se continuă cu un grup de vase de neoformație, identice cu cel din imaginea arteriografică controlaterală (c — față; d — profil).



Arteriografie vertebro-bazilară: în afara fosei posterioare, o mare parte din regiunea supratentorială se vascularizează în sens contrar circulației sanguine: hipertrofia arterei vertebrale cateterizate (e — față; f — profil) (colecția N. Simionescu).

Dintre cauzele infecțioase care pot conduce la o hemiplegie infantilă în cadrul encefalopatiilor infantile, menționăm encefalita herpetică simplă, dobândită uneori intranatal sau paranatal; mai rar se semnalează hemiplegia infantilă prin neuroviroze de tip *Coxsackie* sau herpes zoster.

Meningoencefalita acută a sugarului, ca și meningoencefalita gripală a sugarului sau a copilului mic pot lăsa ca sechelă o hemiplegie infantilă prin accident hemoragic intraparenchimos. De asemenea, putem întâlni hemiplegii infantile datorite unui accident vascular hemoragic în cursul tusei convulsive la copilul sub 2 ani.

Meningitele bacteriene — meningita tuberculoasă de exemplu — pot duce la vascularite, prin tromboza arterei carotide, însoțită sau nu de telangiectazie („Moya-Moya“) (fig. 68, a—f); sifilisul meningo-vascular, boala Ta Kayasu, emboliile cerebrale de diverse etiologii pot determina hemiplegii infantile, dacă aceste afecțiuni se produc între 0 și 2 ani.

Towbin (1970) descrie următoarele *aspecte anatomopatologice* găsite la 600 de copii exitați în primii doi ani de viață, care au suferit traumatisme obstetricale și care, din punct de vedere clinic, prezentau encefalopatii infantile cu arierare motorie și psihică, însoțite în unele cazuri de crize de epilepsie focală sau generalizată:

- hemoragie subdurală;
- leziuni hemoragice difuze intraparenchimatoase în întregul nevrax;
- infarct periventricular venos (în special observat la prematuri);
- infarct cortical (la copii născuți la termen).

În general, în cazul hemiplegiei infantile examenul anatomo-histopatologic pune în evidență o falsă porencefalie (fig. 69), leziuni distructive, cavități cortico-subcortice închise prin trabecule de țesut de susținere.

Se observă, de asemenea, leziuni vasculare, hemoragii intraparenchimatoase, tromboze sau embolii ale vaselor cerebrale, predominant arteriale.

În unele cazuri la examenul macroscopic se constată o inegalitate a celor două emisfere cerebrale, hidrocefalie internă asimetrică (fig. 70), o

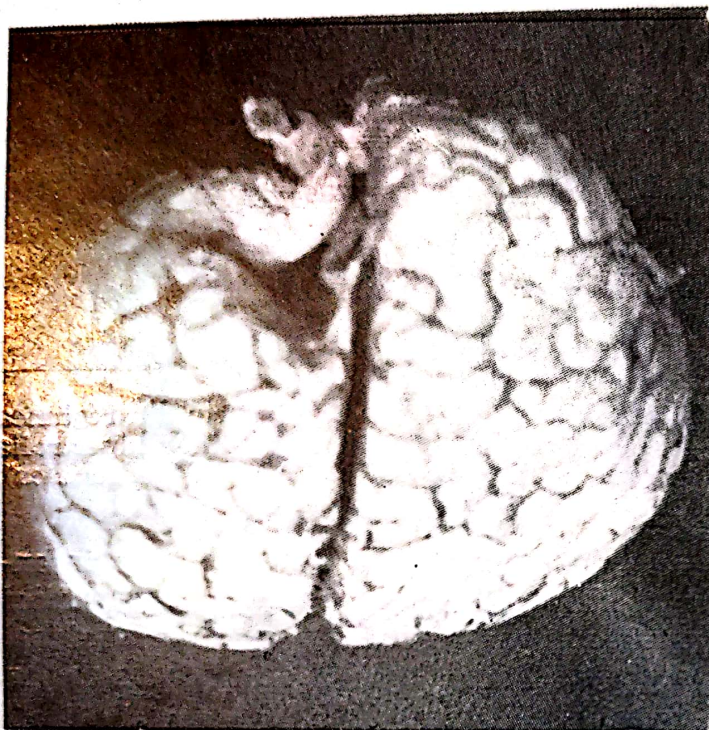


Fig. 69 — Creier de volum mai mic decât cel corespunzător vârstei respective: șanțurile (inclusiv cele primare) și circumvoluțiile sînt greu de identificat; polul frontal stîng este amputat, în locul lui găsindu-se o cavitate cu pereții exteriori ruși și cu cei inferiori netezi și lucioși — porencefalie (colecția Marilena Alexianu).



Fig. 70. Fragment de creier cuprinzînd lobul frontal: se observă o hidrocefalie internă bilaterală asimetrică, ventriculul lateral drept fiind mult mai mare decât cel stîng (colecția Marilena Alexianu).

emisferă fiind mult mai mică decât cealaltă, o adevărată „hemiatrofie cerebrală“, caz în care examenul microscopic pune în evidență atrofii gyrale și glioza corticală.

Semnele clinice ale unei hemiplegii infantile pot fi evidențiate, uneori, chiar din momentul nașterii, din stadiul *neonatorum*: copilul este cianotic sau prezintă accese de cianoză, suge cu dificultate, membrele de o parte sînt mai flasce, în unele cazuri apar crize de epilepsie jacksoniană cu generalizare ulterioară, pînă la stadiul de rău epileptic.

În primele luni de viață se poate observa că membrele de o parte nu participă la mișcările de ansamblu ale sugarului, nici nu au reacție motorie generalizată la stimuli nociceptivi, nici nu iau parte la reflexele tranzitorii specifice. Treptat, se constată că în aceste membre inactive, inițial flasce, apare o hipertonie de tip piramidal, deseori foarte accentuată.

Sînt cazuri în care hemiplegia infantilă se observă abia la vîrsta mersului.

În hemiplegia infantilă membrul superior este mult mai afectat decît membrul inferior.

La nivelul membrului superior afectat sînt posibile foarte puține mișcări active, iar în cazurile mai severe nu este posibilă nici o mișcare voluntară. Membrul superior plegic are o poziție caracteristică, diferită de cea întîlnită în hemiplegia adultului, și anume: brațul este lipit de torace, antebratul se găsește în flexie și pronație, mîna, de asemenea, în pronație, cu degetele flectate deseori la maximum din toate articulațiile, extensia nefiind posibilă uneori nici la mișcare pasivă.

În unele cazuri numai ultimele falange ale degetelor mîinii sînt flectate, primele fiind în hiperextensie, ceea ce Dejerine a descris sub denumirea de „mîna în baionetă“. O subluxație a carpului poate însoți aspectul caracteristic al mîinii în hemiplegia infantilă.

Membrul inferior este mai puțin afectat decît cel superior în hemiplegia infantilă; există un grad variabil de *varus equinus*, uneori ducînd la subluxația astragalului. Mersul este posibil în majoritatea cazurilor de hemiplegie infantilă, dar de regulă abia în jurul vîrstei de 2 ani sau chiar mai tîrziu. Este un mers cosit, cu membrul inferior în hiperextensie, uneori digitigrad.

În timpul mersului există o sinkinezie caracteristică hemiplegiei infantile la nivelul membrului superior: brațul este dus în abducție și rotație externă, degetele mîinii depărtîndu-se „în evantai“, odată cu elevația membrului superior, care se ridică cu atît mai sus, cu cît mersul este mai rapid. Această poziție a membrului superior paretic în timpul mersului poartă denumirea de „semnul drapelului“ (fig. 71) și este considerată de unii drept patognomonică pentru hemiplegia infantilă.

În ansamblu, hemiplegia infantilă este caracterizată printr-un sindrom piramidal unilateral, cu tulburări de motilitate voluntară și păstrarea motilității automate și reflexe, hipertonie masivă de tip piramidal, hiperreflectivitate osteotendinoasă, abolirea reflexelor cutanate abdominale și cremasteriene de partea hemiplegiei, unde se găsesc și reflexe patologice ca: Babinski, Oppenheim, Rossolimo.

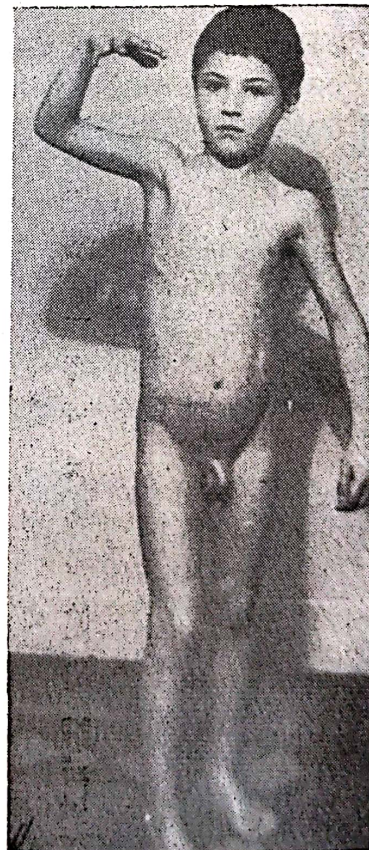
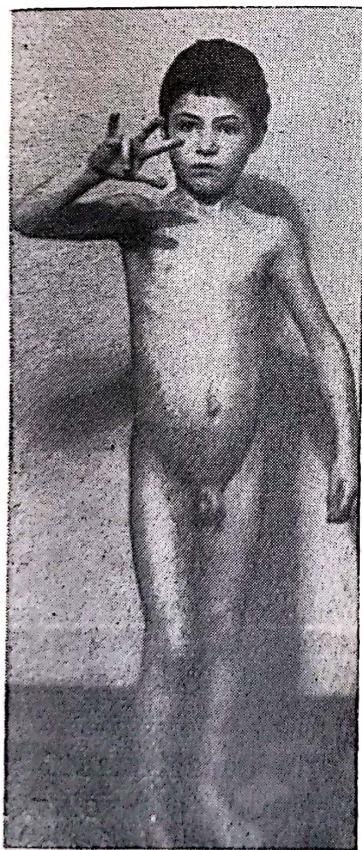
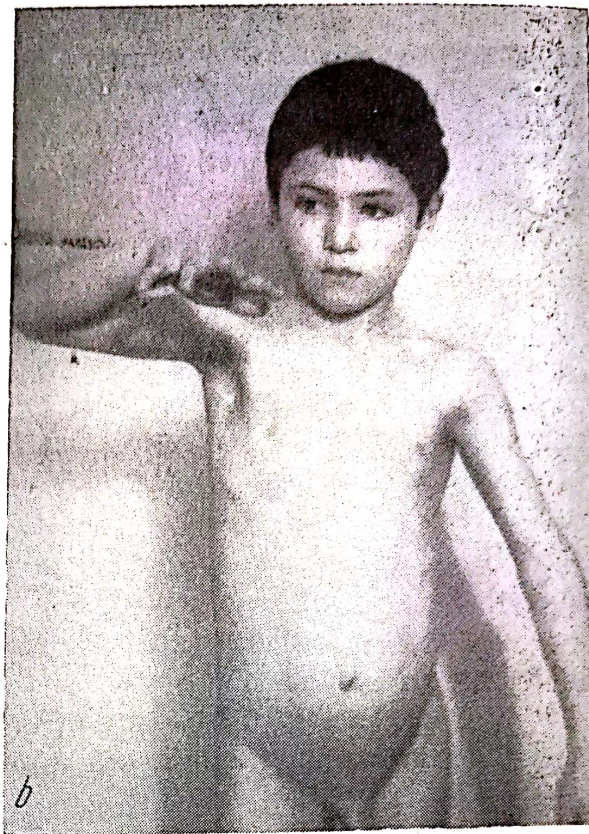


Fig. 71 — „Semnul drapelului” la un copil suferind de hemiplegie infantilă sechelară. De partea hemiplegică se observă și mișcări involuntare de tip coreo-atetozic.

Dacă hemiplegia infantilă se datorește lezării emisferei majore (dominante), ea va fi însoțită de tulburări de vorbire de tipul afaziei expresive. În aceste cazuri întregul tablou clinic va fi mai sever.

În unele cazuri se observă o serie de mișcări involuntare de tip coreo-atetozic de cele mai multe ori, apărând de partea membrelor paralizate; alteori, apar mișcări involuntare de tip coreic, tot la nivelul membrelor paretice, dar cuprinzând și hemifața respectivă, sub forma unor grimasări ca în coreea acută.

Hemiplegia sechelară după o encefalopatie infantilă este marcată de tulburări trofice importante. În unele cazuri copilul pare alcătuit din două jumătăți inegale de corp, alteori inegalitatea este mai puțin evidentă, fiind necesare măsurători pentru evidențierea ei.

De partea hemiplegică se observă tulburări trofice ale oaselor, care rămân mai scurte și mai subțiri decât cele de partea opusă, iar radiologic se constată osteoporoza. Musculatura membrelor paretice se prezintă mai puțin dezvoltată decât cea controlaterală; uneori există chiar amiotrofii, dar fără tulburări de excitabilitate electrică. Se constată, de asemenea, tulburări trofice ale pielii, care este mai subțire și mai rece de partea hemiplegiei infantile; tegumentele sînt deseori cianotice. Ca și în cazul celorlalte semne clinice din hemiplegia infantilă, tulburările trofice ale oaselor, musculaturii și tegumentelor sînt mai importante la nivelul membrului superior decât al celui inferior.

În unele cazuri se observă și o asimetrie a craniului și a feței.

Alte semne neurologice care pot însoți o hemiplegie infantilă sînt: paralizii oculare cu strabism, nistagmus, atrofii optice.

Goutieres și colab. (1972), pe 185 de cazuri de hemiplegii infantile dobîndite intranatal, găsesc următoarea repartitie procentuală a formelor clinice:

- 23,30% — formele fruste: fără retard motor, fără jenă funcțională evidentă, fără hemiatrofie, dar cu hemihipertonie de tip piramidal, hemihiperreflectivitate osteotendinoasă și semnul Babinski constant, persistent unilateral;
- 63,80% — forma medie: copilul merge ceva mai tîrziu, dar poate merge nesprijinit; în linii mari această „formă medie” este cea descrisă de noi mai sus ca formă generală a hemiplegiei infantile, fiind și cea mai frecvent întîlnită;
- 12,90% — forma severă: cu dificultăți mari de mers, cu importantă arierare motorie și psihică, handicap nerecuperabil.

Autorii găsesc la forma hemiplegică a encefalopatiilor infantile o relație semnificativă între retardul mersului, retardul vorbirii și cel al dezvoltării psihice.

Se mai descrie o formă foarte rară a encefalopatiilor infantile care evoluează sub aspectul unei monoplegii facio-brahiale, formă ușoară, cu recuperabilitate bună.

Epilepsia este prezentă în aproximativ 50% din cazurile de hemiplegie infantilă (în 43,80% din cazuri, după Goutieres și colab.).

În majoritatea cazurilor de hemiplegie infantilă cu epilepsie, găsim forma de epilepsie jacksoniană, mai rar epilepsia generalizată de tip *grand mal* și excepțional alte forme clinice de epilepsie.

Examenul electroencefalografic, în aceste cazuri, evidențiază de la anomalii ușoare bioelectrice, focare de vîrf-undă prerolandice, pînă la hipsaritmii, bufee de vîrf-undă frecvente, unde lente, traseu de fond dezorganizat — în cazurile severe (fig. 72).

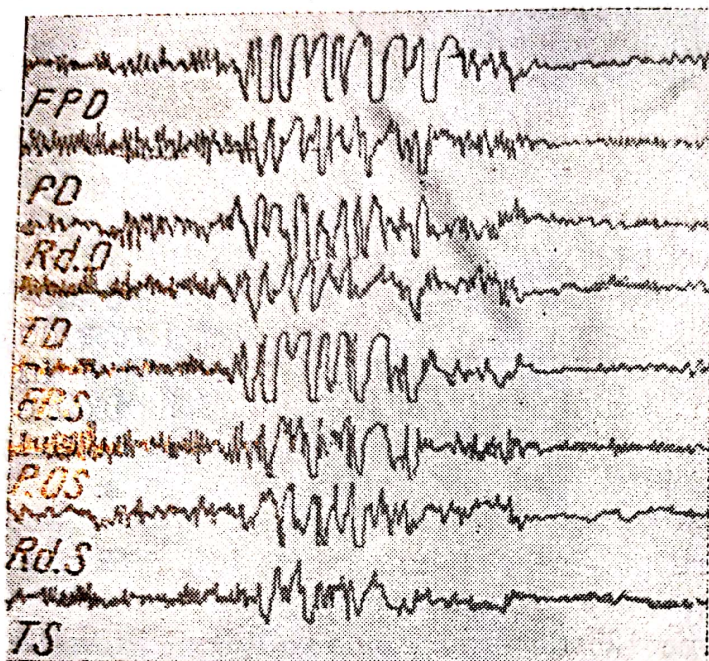


Fig. 72 — Traseu electroencefalografic al unui copil de 15 ani, sechelar după encefalopatie infantilă: grafic mediovoltat cu ritm *alfa* prezent, pe fondul căruia se înregistrează descărcări paroxistice de unde lente croșetate și de vîrfuri bifazice sincrone nefocalizate.

În privința tulburărilor psihice ce însoțesc encefalopatia infantilă de formă hemiplegică, statistici recente au arătat:

- dezvoltare psihică normală sau ușor subnormală, handicap psihic recuperabil, cu școlarizare normală posibilă și performanțe școlare medii — în 52,3% din cazuri;
- dezvoltare psihică subnormală, retard psihic persistent, necesitînd o școlarizare specială pentru deficienți — în 29% din cazuri;
- deficit psihic important, oligofrenie, care nu permite nici un fel de școlarizare — în 18,7% din cazuri.

2.1.3. HEMIPLEGIA DUBLĂ SAU TETRAPLEGIA INFANTILĂ

Hemiplegia dublă sau tetraplegia infantilă nu reprezintă în fapt numai suma a două hemiplagii infantile, ci este o boală gravă, una dintre encefalopatiile infantile cu prognostic întunecat.

Spre deosebire de hemiplegia infantilă la care îmbolnăvirea se face de regulă intranatal sau postnatal între 0 și 2 ani, hemiplegia dublă este o encefalopatie infantilă la care procesul patologic începe intrauterin, în care o suferință fetală (anoxie sau hipoxie fetală) se continuă printr-o suferință intranatală tot de tip anoxic sau se complică intranatal printr-un traumatism obstetrical.

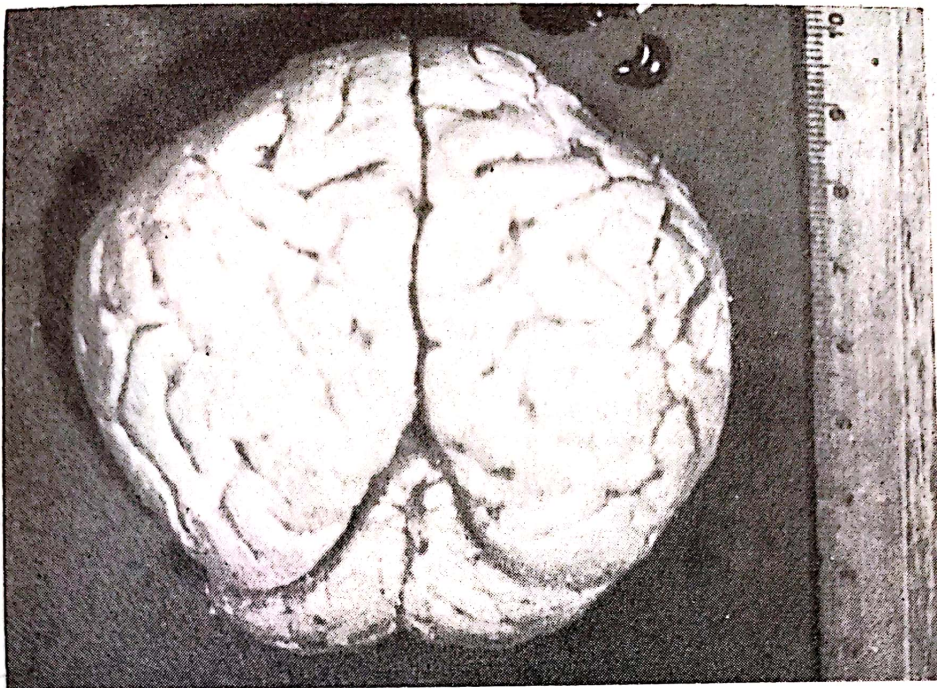


Fig. 73 — Creier de nou-născut la termen, avînd însă un volum foarte mic (lungime 8 cm; greutatea de numai 180 g); prezintă poli frontali foarte scurți; poli occipitali nu acoperă cerebelul; șanțurile primare și circumvoluțiile, greu de identificat (colecția *Marilena Alexianu*).

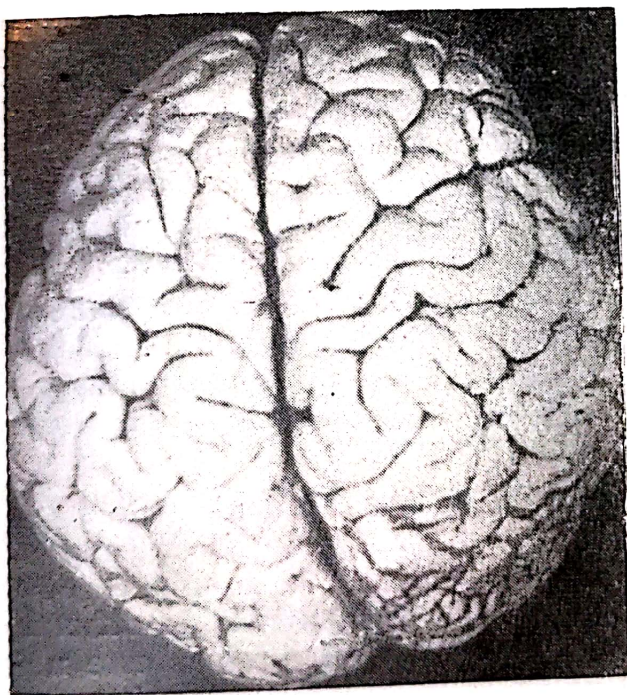


Fig. 74 — Creier de volum normal, corespunzător vîrstei: șanțurile primare și secundare pot fi identificate; de asemenea circumvoluțiile; se observă inegalități importante de volum în lungul aceleiași circumvoluții și între diferite circumvoluții (colecția *Marilena Alexianu*).



Fig. 75 — Porțiunea cranială a unui creier secționat în plan orizontal: se observă o foarte marcată hidrocefalie internă bilaterală și simetrică; pereții cavităților ventriculare au un aspect neted și lucios; substanța albă a creierului este foarte atrofiată, atîngînd pe alocuri numai 2—3 mm (colecția *Marilena Alexianu*).

În mod cu totul excepțional, un proces postnatal poate determina o hemiplegie dublă, și anume în cazul unei tromboze bilaterale de carotidă cu telangiectazie („Moya-Moya”) sau al unei encefalite grave acute a sugarului.

Leziunile *anatomopatologice* din această formă clinică de encefalopatie infantilă sînt foarte variate, în toate cazurile însă fiind evidentă și o oprire în dezvoltarea sistemului nervos central, datorită leziunii dobîndite intrauterin (fig. 73).

Se observă tulburări de dezvoltare a creierului (fig. 74): microgirie, pahigirie, scleroză atrofică lobară, porencefalie bilaterală, rareori porencefalie secundară unor leziuni vasculare cerebrale, hidrocefalie internă bilaterală simetrică (fig. 75).

Simptomatologia clinică determinată de aceste leziuni bilaterale este reprezentată de un sindrom piramidal bilateral — ca și în hemiplegia infantilă — predominant la membrul superior, cu tulburări simetrice de troficitate, însoțite de tulburări de vorbire, deficit psihic marcat, oligofrenie de diverse grade, crize de epilepsie.

Hemiplegia dublă poate fi însoțită uneori de unele mișcări involuntare de tip coreo-atetozic sau, alteori, pot coexista elemente din seria pseudobulbară: tulburări de fonație și deglutiție.

2.1.4. SINDROMUL PSEUDOBULBAR INFANTIL

Este o encefalopatie infantilă întîlnită mai rar în cadrul formei spastice, care poate întovărăși însă și o hemiplegie dublă.

Sindromul pseudobulbar infantil poate avea cauze prenatale și intranatale; de regulă o afecțiune fetală este urmată de un accident intranatal, dar se pot dobîndi sindroame pseudobulbare și postnatal, prin traumatisme cranio-cerebrale, prin leziuni de vascularită, prin neuroinfecții ale primei copilării, dar în special ale primelor luni de viață.

Oppenheim atribuie sindromul pseudobulbar infantil microgiriei sau porencefaliei, considerînd această boală ca avînd debut prenatal.

Sînt lezate fasciculele piramidale bilaterale, cu întreruperea căilor cortico-bulbare; în unele cazuri există și leziuni bilaterale la nivelul nucleilor lenticulari.

Boala este evidențiable de la naștere: copilul are dificultăți la supt, dar cele mai caracteristice semne clinice sînt refluarea laptelui pe nas și dificultatea de a înghiți — deseori copilul înecîndu-se cu laptele. Aceste tulburări de deglutiție fac alimentația nou-născutului extrem de dificilă, deseori acesta devenind rapid distrofic, deshidratat, caz în care este necesară alimentarea artificială. Sugarii exitează uneori prin inaniție sau prin bronhopneumonii de deglutiție.

Bine îngrijit, copilul pseudobulbar poate supraviețui, în următoarele luni apărînd însă întregul cortegiu simptomatic al sindromului pseudobulbar: tulburările de deglutiție persistă; devin evidente și tulburările de fonație; trăsăturile mimice sînt rigide; grimasările din timpul plînsului amintesc deseori plînsul spasmodic al vîrstnicilor lacunari; salivă este continuă, saliva prelingîndu-se lateral prin comisura bucală.

Pe lângă acest sindrom pseudobulbar, copilul prezintă un sindrom piramidal bilateral, cu hipertonie și reflexe osteotendinoase vii, polikinetice, și semnul Babinski bilateral.

Reflexele de linie mediană sînt prezente și exagerate; reflexul maseterin este foarte viu, putînd determina în unele cazuri chiar un clonus al mandibulei.

Vorbirea copilului este practic imposibilă, neinteligibilă; rîsul și plîsul se pot declanșa foarte ușor și au un caracter compulsiv, exploziv, spasmodic, definitiv pentru sindromul pseudobulbar.

În general sindromul pseudobulbar din cadrul encefalopatiilor infantile este o boală gravă; există însă și forme ușoare, rare, în care toate simptomele bolii sînt prezente, însă într-un grad redus de intensitate.

În toate aceste cazuri de sindrom pseudobulbar infantil se observă tulburări evidente în dezvoltarea psihică a copilului; deficitul psihic este deseori foarte important, nepermițînd o școlarizare normală (în multe cazuri nu este posibilă nici o școlarizare specială).

2.2. FORMA ATETOZICĂ

Forma atetozică a encefalopatiilor infantile este mai puțin frecvent întîlnită decît cea spastică.

În forma atetozică se încadrează encefalopatii infantile cu leziuni predominant la nivelul sistemului extrapiramidal. Din această formă clinică fac parte: atetoză dublă (denumită și „*status marmoratus*”), atetoză unilaterală, coreea dublă și spasmul de torsiune. Cele mai multe cazuri se încadrează în atetoză dublă.

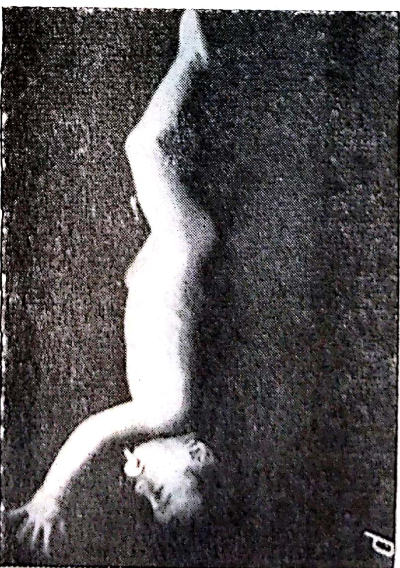
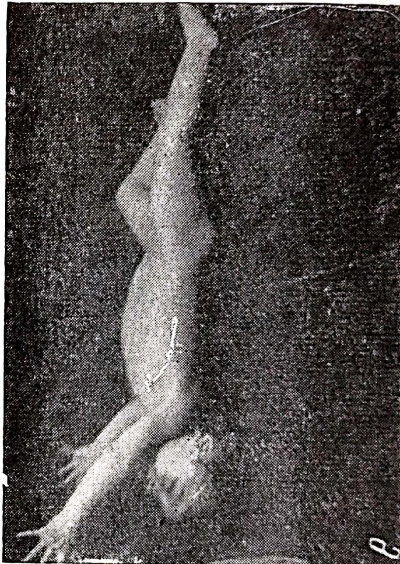
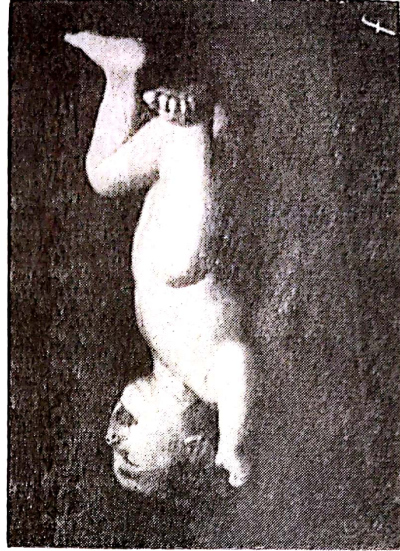
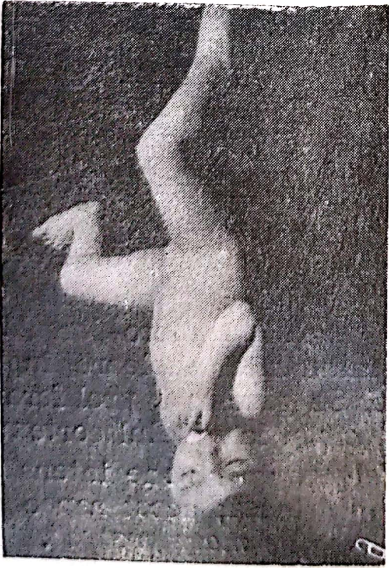
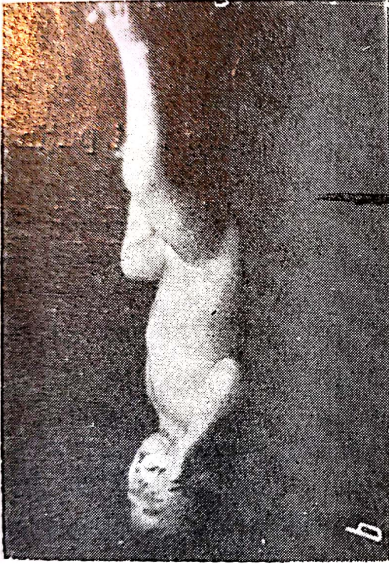
2.2.1. ATETOZA DUBLĂ

Atetoză dublă este forma cea mai frecventă a encefalopatiilor infantile din grupul atetozic. Deseori denumită și „atetoză congenitală” — deoarece majoritatea cazurilor au o cauză prenatală —, atetoză dublă este datorită unei suferințe fetale de tip anoxic sau icterului nuclear. În unele cazuri cauza atetozei duble a fost considerată a fi asfixia intrauterină însoțită de fenomene de stază în venele Galen. Rareori sînt incriminate encefalite sau neuroinfecții intrauterine.

Atetoză dublă este mai frecventă la prematurii imaturi decît la copiii născuți la termen sau la prematurii adevărați. Foerster susține ipoteza unor mișcări involuntare intrauterine care ar fi factorul declanșator al unei nașteri premature.

Soții C. și O. Vogt descriu leziuni în regiunea latero-dorsală a putamenului și nucleului caudat. Se observă mase mici nucleare, înguste, separate printr-o rețea de fibre mielinizate. Se găsește o proliferare glială densă atît la nivelul nucleilor de la bază, cît și la nivelul cortexului.

Pe secțiunile colorate cu metoda Weigert apar zone intens colorate, alternînd cu zone de o colorație palidă, albicioasă; acest aspect marmorat a dus la denumirea atetozei duble de „*status marmoratus*”.



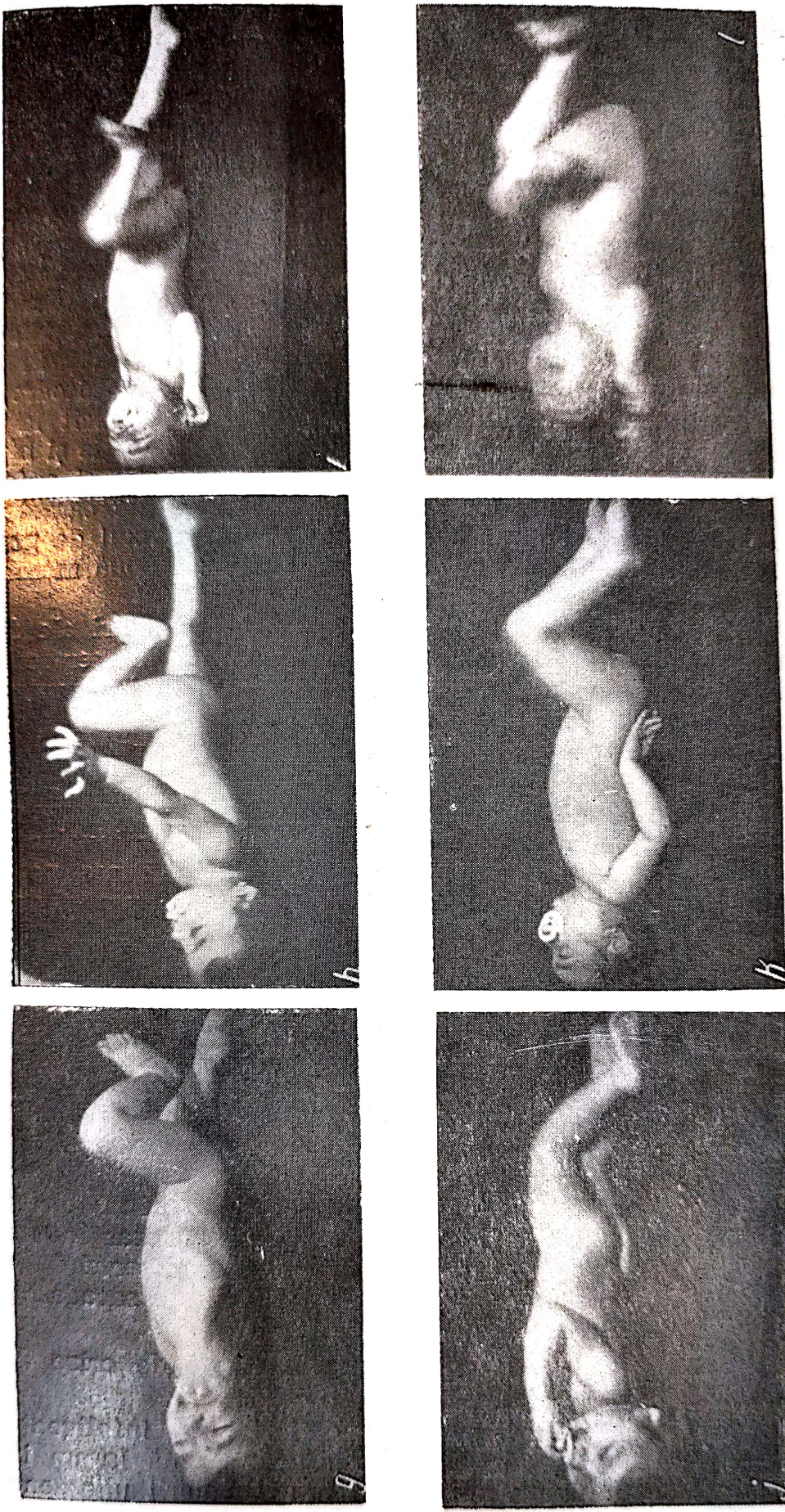


Fig. 76 — Atetoză dublă. Diversele aspecte ale mișcărilor în voluntare sînt fotografiate la intervale de 30 secunde.

Simptomatologia clinică nu este evidentă de la naștere, deși boala debutează intrauterin. Copilul se naște de regulă prematur, având toate caracterele de handicapat fiziologic ale prematurului imatur, dar fără semne neurologice semnificative. Mișcările neregulate care se observă în toate segmentele nou-născutului nu permit o apreciere neurologică, întrucât este cunoscut aspectul fiziologic al acestuia (în special la prematurii imaturi), și anume acela de „animal palidal”.

După câteva săptămîni de la naștere se constată o hipertonie a sugarului, care se accentuează cînd este în baie, cînd i se schimbă scutecele, cînd este așezat în poziția de supt. Hipertonia devine din ce în ce mai evidentă, căpătînd caracterele rigidității de tip extrapiramidal. În jurul vîrstei de zece luni mișcările involuntare sînt evident patologice; aceste mișcări coreo-atetozice bilaterale, care se accentuează în cursul mișcărilor voluntare sau la emoții, sînt mișcări lente, șerpuitoare, complexe, mai accentuate la nivelul membrelor superioare decît la cel al membrelor inferioare. Degetele ambelor mîini sînt în adducție și hiperextensie, prezentînd mișcări șerpuitoare; pumnul este flectat și antebratul în pronatie. La membrele inferioare se observă o poziție caracteristică a halucelui, care se găsește în hiperextensie (ca la reflexul de postură); mișcările involuntare duc deseori la încrucișarea celor două membre inferioare în decubit dorsal (fig. 76 a—h).

La nivelul feței există mișcări involuntare, grimasări ale feței și limbii, care este deseori proiectată înafara gurii. Mușchii cervicali prezintă o rigiditate pe fondul căreia capul se găsește în hiperextensie și prezintă mișcări lente de rotație.

Se constată persistența peste vîrsta normală a unor reflexe tranzitorii specifice, cum ar fi reflexele tonice cervicale și reflexul Moro.

Ortostatismul și mersul sînt mult întîrziate; în cazurile grave mersul nu este posibil sau este foarte dificil, datorită mișcărilor involuntare ce se accentuează mult în cursul mișcărilor active. De asemenea, pot interveni și tulburări de tonus, stări de hipertonie alternînd cu stări de hipotonie (*spasmus mobilis*), spasme ce apar în cursul mișcării voluntare, compromițînd posibilitatea de a merge.

Pe lîngă mișcările involuntare de fond, de tip coreo-atetozic descrise mai sus, pot apărea și alte mișcări involuntare: mișcări bruște, ilogice, de tip coreic (uni- sau bilaterale); precum și mișcări atipice, posturi caracteristice (cum ar fi spasmul de torsiune), mioclonii de tipul distoniei *musculorum deformans*. Toate aceste mișcări și posturi patologice se accentuează la mișcarea activă și în cursul emoțiilor, dispărînd complet în timpul somnului.

În unele cazuri găsim și semnele unei discrete leziuni piramidale: hiperreflectivitate osteotendinoasă, reflexul cutanat plantar în extensie.

Copiii au și tulburări de artrie: vorbirea este disartrică datorită unor mișcări atetozice ale corzilor vocale; vorbirea este sacadată, nazală, lentă, târăgănată, uneori greu inteligibilă.

Cu totul excepțional atetozia dublă se însoțește de crize de epilepsie.

Dezvoltarea psihică este întîrziată; deficitul de inteligență este foarte variat — de la grade de oligofrenie gravă, pînă la un intelect cvasinormal. Am întîlnit cîteva cazuri în care sechelarii unei encefalo-

patii infantile de formă atetozică au putut urma și școli superioare; se pare că există o înclinație spre studiul matematic la acești bolnavi.

În multe cazuri se renunță la școlarizarea acestor sechelari din cauza grimasărilor, a mișcărilor involuntare și a disartriei, și nu datorită incapacității lor intelectuale.

2.2.2. ATETOZA UNILATERALĂ ȘI HEMICOREEA

Ca sechele ale encefalopatiilor infantile, acestea nu se găsesc izolat, ca entități clinice de sine stătătoare, ci însoțesc de regulă una dintre formele spastice ale encefalopatiilor infantile, realizând o formă mixtă piramido-extrapiramidală.

2.2.3. SPASMUL DE TORSIUNE

Poate fi sechela unei encefalite dobândite în prima copilărie și se caracterizează, clinic, printr-un sindrom extrapiramidal, un mers dificil, în hipolordoză, în timp ce alergatul este mult mai ușor de realizat de către copil.

Copiii au o hipertensiune de tip extrapiramidal, însoțită sau nu de mișcări involuntare.

2.3. FORMA ATAXICĂ

În statisticile generale forma ataxică a encefalopatiilor infantile prezintă o proporție de aproximativ 50%; în lucrările mai recente (1976) ale lui Hagberg, însă, se semnalează o creștere importantă a proporției de encefalopatii de formă ataxică, paralelă cu scăderea generală a numărului de encefalopatii infantile înregistrată în Suedia în ultimele decenii.

Ischemia tranzitorie la naștere, însoțită de asfixia *neonatorum*, poate fi cauza unei encefalopatii infantile de formă ataxică. De asemenea, se descriu astfel de cazuri după unele neuroinfecții ale primei copilării; astfel meningoencefalita gripală poate da leziuni mici sub formă de necroze hemoragice la nivelul cerebelului — atât în vermis, cât și în emisferele cerebeloase.

Se consideră că există și forme congenitale (abazia cerebeloasă congenitală, ataxia congenitală), la care *substratul morfopatologic* evidențiază tulburări în dezvoltarea cerebelului, fie la nivelul vermisului, fie la nivelul uneia sau al ambelor emisfere cerebeloase.

Forma ataxică a encefalopatiilor infantile nu se poate diagnostica decât după primul an de viață. Copilul va merge târziu, în general după vârsta de 2 ani; ortostatismul este posibil numai prin lărgirea bazei de susținere, ca și mersul de altfel, care devine ataxic, cu oscilații neregulate — „mers ebrios”. Tot în jurul vârstei de 2 ani se observă semnele clinice ale unui deficit de coordonare, hipermetrie, tremurătură intențională la probele „indice-nas” și „călcii-genunchi”, ca și în orice alt act

motor cu destinație — adiadocokinezie. Vorbirea este sacadată, explozivă. În rare cazuri există nistagmus.

Crize de epilepsie nu se semnalează în această formă de encefalopatie infantilă; de asemenea, dezvoltarea psihică este bună; un ușor handicap remarcat în unele cazuri este repede recuperat.

2.4. FORMA RIGIDĂ

Forma rigidă a encefalopatiilor infantile se datorește unei leziuni întinse, care cuprinde atât scoarța cerebrală, cât și nucleii cenușii de la baza creierului. Este datorită unor suferințe fetale de tip anoxic, care se continuă cu o anoxie intranatală.

Anatomopatologic se constată leziuni corticale, subcorticale și necroze întinse în ganglionii bazali, nucleii extrapiramidali, trunchiul cerebral. Substanța cenușie este lezată mai mult decât substanța albă. Uneori, apar necroze hemoragice la nivelul nucleilor bazali.

Din punctul de vedere al *simptomatologiei clinice*, aceasta apare din momentul nașterii: copilul este cianotic, hipertonic; uneori rigiditatea este asemănătoare cu aceea prin decerebrare; în cazurile grave, copilul pare a fi „dintr-o singură bucată”.

Hipertonia se accentuează în lunile următoare nașterii, căpătând toate caracterele unei rigidități extrapiramidale. Nu se constată modificări ale reflexelor; nu există mișcări involuntare. În schimb, în unele cazuri se observă tulburări de masticăție, fonație și deglutiție, ca în sindroamele pseudobulbare.

Handicapul motor, psihic și de vorbire este foarte accentuat și persistent.

Rigiditatea — care este simptomul de bază al acestei forme de encefalopatie infantilă — persistă, având chiar tendința de a se accentua cu vârsta. Pe fondul acestei hipertonii apar crize tonice, opistotonus la stimuli optici, acustici sau nociceptivi. Crizele tonice îmbracă, uneori, aspectul de rigiditate prin decerebrare.

2.5. FORMA ATONĂ

Considerată a fi datorită tot unei anoxii prenatale, care se continuă și intranatal, forma atonă a encefalopatiilor infantile nu are totuși o etiologie certă, determinată.

Diplegia congenitală atonă, sinonimă cu sindromul de „copil moale” („floppi infant” — în limba engleză), se caracterizează printr-o hipotonie generalizată, o mare hipotonie musculară, care fac imposibile ortostatismul și mersul.

Foerster denumesc această formă atonă de encefalopatie infantilă „sindrom atono-ataxic” și descrie tabloul histopatologic al acestor cazuri cu leziuni întinse corticale, predominant la nivelul lobului frontal, bilateral, și cu leziuni mari cerebeloase.

Din momentul nașterii se observă un copil hipoton, care respiră cu dificultate — în special inspirația este foarte anevoioasă; expirația se realizează pasiv, iar suptul implică efort din partea copilului.

„Copilul moale“ este neobișnuit de liniștit, de inactiv, în primele săptămâni de viață. După 2—3 luni sugarul devine ceva mai activ, mișcă membrele, dar nu reușește să ridice capul.

Hipotonia musculară este foarte marcată, musculatura este în întregime flască, fără a exista însă atrofii musculare.

Reflexele ostotendinoase sînt prezente, pot fi normale sau ușor diminuate, dar sînt și cazuri în care se notează o hiperreflectivitate osteotendinoasă la „copilul moale“.

În jurul lunii a patra apar zvîrcoliri, care reprezintă un aspect particular al atoniei.

Dintre reflexele tranzitorii specifice, notăm: la suspendare apar mișcări clonice în membrele inferioare; la „reacția ascensorului“ copilul nu duce brațele în cruce, acestea rămînînd atîrnate, flasce, pe lîngă corp.

Examenul neurologic în jurul vîrstei de 9—10 luni pune în evidență tulburări de coordonare, ca într-un sindrom cerebelos; uneori există asociat un sindrom extrapiramidal de neostriat.

Hipotonia musculară se menține, fără a exista amiotrofii; examenul electric, precum și electromiografia sînt în limite normale.

Se observă o neobișnuită laxitate articulară și ligamentară.

Zellweger și colab. descriu cazuri de encefalopatii infantile de formă atonă, la care găsesc și atrofii testiculare și obezitate. În aceste cazuri stratul adipos în exces maschează hipotrofia, dar hipotonia musculară este marcată și în aceste cazuri.

Tulburările psihice, sub forma oligofreniilor de diferite grade de gravitate, completează tabloul clinic.

2.6. FORMA TREMBLANTĂ

Forma tremblantă a encefalopatiilor infantile este foarte rară și se caracterizează prin existența unui sindrom extrapiramidal de tip parkinsonian, hipertonie marcată de tip extrapiramidal și tremurături fine în extremitățile distale ale membrelor și la nivelul extremității cefalice.

2.7. FORMELE MIXTE

În formele mixte ale encefalopatiilor infantile găsim, în majoritatea cazurilor, asocierea dintre un sindrom piramidal și un sindrom extrapiramidal.

Se mai poate remarca asocierea sindromului extrapiramidal cu un sindrom cerebelos sau, mai rar, o asociere cerebello-piramidală.

Aceste forme mixte de encefalopatii infantile ridică cele mai spinuoase probleme de *diagnostic diferențial*.

Diagnosticul pozitiv al encefalopatiilor infantile se realizează pe baza existenței caracteristicilor esențiale ale acestui grup de boli, și anume:

- vîrsta de apariție a bolii situată între ultimele trei luni de viață intrauterină și vîrsta de 2 ani;
- caracterul neevolutiv, sechelar, al afecțiunii;
- caracterul de boală dobîndită, nefamilială și neereditară.

Punerea în evidență a acestor elemente caracteristice encefalopatiilor infantile sechelare se realizează, în primul rând, printr-o anamneză foarte amănunțită și corect întocmită, referitoare la modul în care au decurs ultimele luni de sarcină, nașterea și dezvoltarea ulterioară a copilului.

După datele de anamneză, care sînt primordiale, pentru diagnosticul de encefalopatie infantilă pledează existența unui handicap motor, în general paralel cu întîrzierea în dezvoltarea psihică și în dezvoltarea vorbirii la copil.

Unele examene paraclinice pot furniza date utile în confirmarea diagnosticului pozitiv de encefalopatie infantilă, dar acestea nu au semnificație absolută, nu au valoarea datelor clinice și anamnestice.

Examenul electroencefalografic este normal sau prezintă modificări nesemnificative în aproximativ jumătate din cazurile de encefalopatii infantile sechelare (fig. 77).

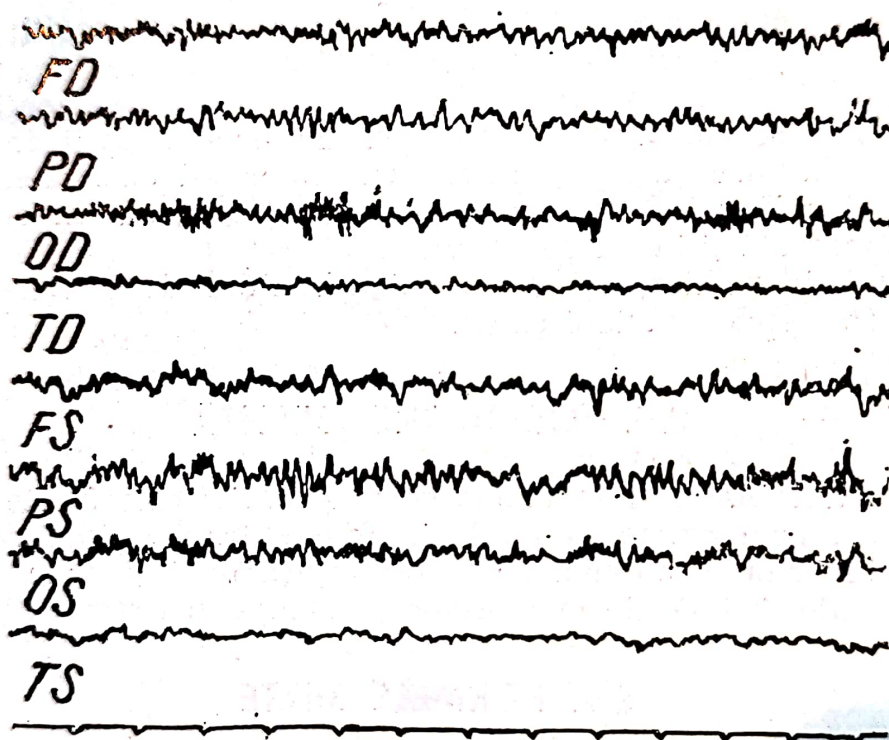


Fig. 77 — Traseu electroencefalografic la un copil de 12 ani, sechelar după encefalopatie infantilă: grafic mediovoltat cu ritm alfa slab exprimat, intricat cu mici unde ascuțite, fără asimetrie.

Epilepsia infantilă care însoțește un procent ridicat de encefalopatii determină modificări electroencefalografice numai la o parte din cazuri interaccasional, în rest înregistrîndu-se electroencefalografii de aspect normal.

În cazul crizelor de epilepsie de tip *grand mal* se pot găsi trasee cu unde lente, alături de unde rapide, prezentînd și vîrfuri, unde ascuțite, descărcări de vîrfuri supravoltate rapide, complex vîrf-undă degradat sporadic.

În cazul unor leziuni emisferice de focar, ca în hemiplegia infantilă, în ariile lezate care prezintă atrofii corticale, se înregistrează o acti-

vită *alfa* mult redusă; în peste 90% din cazuri pe acest fond se găsesc modificări electroencefalografice caracteristice pentru epilepsie.

Și pneumoencefalografia poate furniza unele elemente în sprijinul diagnosticului de encefalopatie infantilă.

În diplegia spastică infantilă pneumoencefalografia nu este caracteristică. Numai în unele cazuri (aproximativ 30%) se pot observa o hidrocefalie internă simetrică, atrofii corticale, dilatarea cisternelor bazale.

În hemiplegia infantilă pneumoencefalografia este mai frecvent de aspect patologic. Se constată o hidrocefalie internă unilaterală, controlaterală hemiplegiei în cele mai multe cazuri; totuși, există și cazuri în care hidrocefalia internă unilaterală se găsește de aceeași parte cu hemiplegia. Se remarcă, de asemenea, prezența aerului în spațiul subarahnoidian, indicând o atrofie corticală de partea opusă hemiplegiei infantile (fig. 78, a, b). În peste 10% din cazurile de hemiplegie infantilă, însă, pneumoencefalografia este în limite normale.

În hemiplegia infantilă dublă, pneumoencefalografia evidențiază o importantă hidrocefalie internă (simetrică în majoritatea cazurilor), dila-

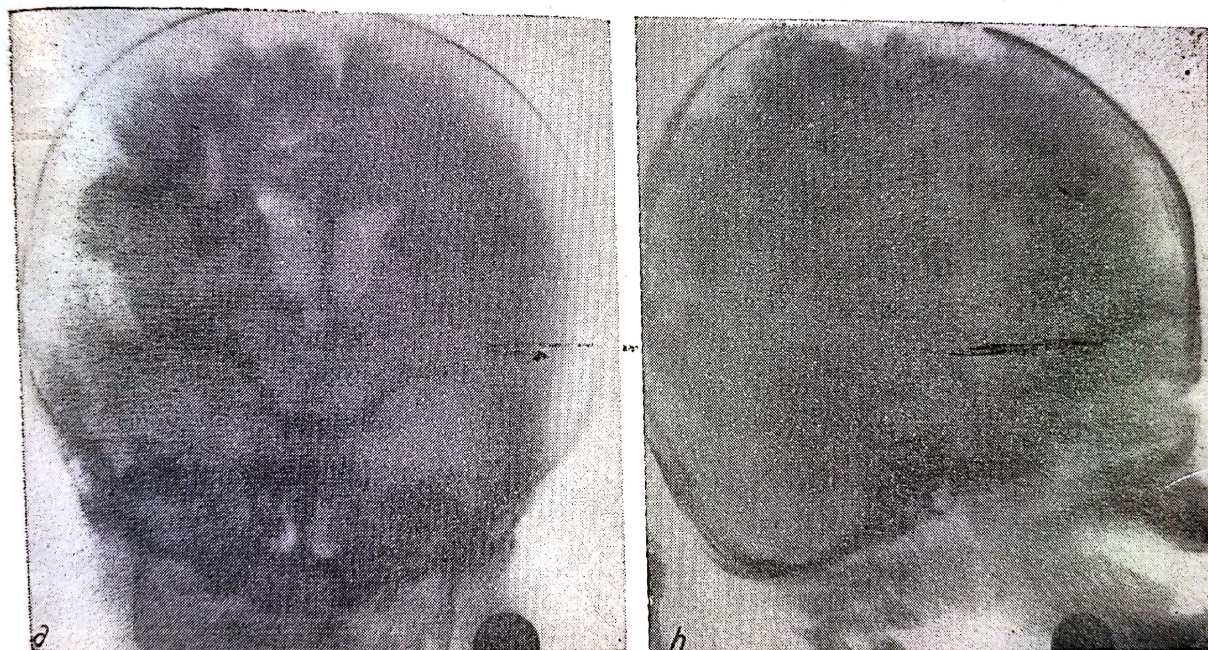


Fig. 78 — Pneumoencefalografie (negativ) la un copil suferind de hemiplegie infantilă sechelară: se observă prezența aerului în spațiul subarahnoidian, indicând o atrofie corticală unilaterală:

a — imagine de față; b — imagine de profil (colecția N. Simionescu).

tarea cisternelor bazale; atrofia corticală este bilaterală, simetrică sau foarte ușor asimetrică, denotând lezarea fasciculelor piramidale, bilateral.

În encefalopatiile infantile de formă ataxică, datorite unor leziuni cerebeloase, pneumoencefalografia indică o acumulare de aer în fosa cerebrală posterioară și dilatarea ventriculului IV.

La „copilul moale” se observă deseori pe pneumoencefalografie o dilatare a ventriculilor III și IV, precum și a cisternelor bazale.

Diagnosticul diferențial în cazul encefalopatiilor infantile trebuie făcut pentru fiecare formă clinică în parte.

În diplegia spastică infantilă trebuie făcut diagnosticul diferențial, în stadiul sechelar, cu unele boli eredodegenerative spino-cerebeloase, în care însă găsim deseori elementul familial și putem determina ereditatea; dar diagnosticul diferențial se realizează în special prin tendința evolutivă a bolilor degenerative, în timp ce diplegia spastică infantilă este staționară, sechelară sau chiar ușor regresivă în timp.

Paraplegia prin leziune medulară, ca sechelă a unei mielite dobândite mai tardiv, ridică probleme de diagnostic diferențial cu diplegia infantilă. În aceste cazuri găsim însă tulburări de sensibilitate cu nivel de tip medular și nu găsim nici un fel de elemente supraetajate ca în diplegia spastică infantilă. În cadrul mielitei ce pun probleme de diagnostic diferențial cu paraplegia corticală infantilă menționăm mielita sifilitică, în care tulburările de sensibilitate sînt mai puțin evidente. Aceasta însă survine mai tardiv decît diplegia spastică infantilă, nu se întovărășește de tulburări psihice, iar în lichidul cefalorahidian găsim reacțiile pozitive pentru lues.

Compresiunile medulare, în special prin morb Pott, pot pune probleme de diagnostic diferențial; în aceste cazuri însă există de regulă un sindrom dureros, evoluția este progresivă, iar examenul radiologic arată modificările caracteristice, care lipsesc în diplegia spastică infantilă.

Pentru hemiplegia infantilă diagnosticul diferențial cel mai important este cel cu hemiplegia dobîndită ulterior. Semnele caracteristice hemiplegiei infantile, însă, predominanța deficitului la membrul superior, mersul caracteristic, cu „semnul drapelului” ce se menține în orice etapă a stadiului sechelar, dar în special diferența de volum și lungime a membrilor paretice, palmele și plantele de contur și grosime mai reduse pledează pentru o hemiplegie dobîndită în limita encefalopatiilor infantile, și nu mai tîrziu. Desigur, dezvoltarea neuro-psiho-motorie întîrziată este un element valoros în diagnosticul diferențial al oricărei sechele de encefalopatie infantilă, însă deseori aceste arierări sînt negate de familie din diverse motive.

Pentru formele atetozice ale encefalopatiilor infantile, diagnosticul diferențial trebuie făcut cu o serie de boli degenerative și familiale ale sistemului extrapiramidal, cum sînt atetozia dublă degenerativă, care debutează în copilărie, hipertonia de tip extrapiramidal, care apare precoce și este evolutivă, dar în care mișcările involuntare apar mai tardiv.

În forma ataxică a encefalopatiilor infantile, diagnosticul diferențial se face cu tumorile de fosă posterioară (destul de frecvente la vîrsta copilăriei) și cu bolile eredo-degenerative spino-cerebeloase.

În toate aceste cazuri evoluția este net progresivă, pe cînd encefalopatia infantilă de formă ataxică este regresivă, cu recuperabilitate evidentă în timp.

„Copilul moale” ridică cele mai dificile probleme de diagnostic diferențial.

Dintre bolile copilului, distrofiile musculare progresive și distrofia musculară neurogenă Werdnig-Hoffmann trebuie diferențiate de sechela atonă a encefalopatiei infantile. Atît boala Werdnig-Hoffmann, cît și distrofiile musculare progresive sînt boli determinate genetic, cu caracter familial, spre deosebire de sechelele encefalopatiilor infantile.

Evoluția progresivă a acestor boli constituie, de asemenea, un element de diagnostic diferențial.

Din punct de vedere clinic cele două afecțiuni prezintă atrofii musculare cu modificări electromiografice: în distrofiile musculare progresive găsim un traseu de tip miogen, în boala Werdnig-Hoffmann — un traseu neurogen, pe când în sechela de encefalopatie infantilă nu se înregistrează modificări electromiografice. De asemenea, modificările reflexelor osteo-tendinoase, în sensul diminuării sau abolirii lor în atrofia musculară spinală, precum și prezența pseudohipertrofiilor musculare în distrofiile musculare progresive diferențiază aceste boli de forma atonă a encefalopatiei infantile.

Hipotonia congenitală benignă, descrisă de Walton, se diferențiază de encefalopatia atonă prin existența hiperreflectivității osteotendinoase.

Existența în forma atonă a encefalopatiilor infantile a tulburărilor psihice caracteristice tranșează diagnosticul diferențial.

Prognosticul encefalopatiilor infantile sechelare este în general rezervat, sechelele fiind în general cu atât mai importante, cu cât vârsta de apariție a bolii a fost mai mică — deci un raport invers proporțional.

Varangot și colab. (1975), ținând seama de substratul morfopatologic al leziunii, emit următoarele considerații asupra prognosticului:

- edem cerebral — prognostic bun;
- edem cerebral + leziune celulară — prognostic mediu;
- necroză corticală — prognostic sever, deces precoce sau leziuni sechelare importante și irecuperabile.

Referindu-se la prognosticul encefalopatiilor infantile determinate de suferința neurologică în stadiul neonatal, Bernard și colab. (1975), pe 139 de cazuri, apreciază după un scor neurologic și electroencefalografic următoarele elemente (la nou-născut și în a 8-a zi de viață):

- reactivitatea și starea vigیلă;
- tonusul axial și segmentar;
- comportamentul neurovegetativ;
- motilitatea spontană și provocată.

Dacă în cea de-a 8-a zi de viață se notează o ameliorare față de stadiul de nou-născut, autorii consideră prognosticul bun, cu multiple posibilități de recuperare.

Relativ la rezultatele electroencefalografice, Bernard consideră un prognostic mai sever pentru traseele plate cu descărcări paroxistice.

Cukier, Amiel-Tison și Minkowski (1976) — studiind evoluția timp de 7 ani a unui grup de copii în majoritate născuți prematur, asfixici și tratați în stadiul neonatal sub respirator cu presiune pozitivă intermitentă — constată, după 2 ani, că 81% dintre aceștia nu mai prezintă tulburări evidente de tonus; după 7 ani, situația acestor prematuri cu asfixie *neonatorum* este astfel relatată de către autorii sus menționați:

- 51% — normali;
- 13% — sechele neuro-psihice grave;
- 36% — handicap motor și psihic recuperat parțial între vîrstele de 3 ani și jumătate și 6 ani.

87% dintre acești copii au putut fi școlarizați la vîrsta de 7 ani.

Varloteaux și colab. (1976) studiază un grup de 128 de copii care la naștere aveau o greutate sub 2 500 g; acești copii au fost urmăriți pînă

la vârsta de 13—14 ani. Iată elementele de prognostic rezultate din acest studiu:

— prematurii adevărați nu diferă, la vârsta pubertății, din punct de vedere neuro-psihic de media populației generale;

— dismaturii la termen prezintă o dezvoltare psihică mai redusă, sub media generală, și au debilități frecvente;

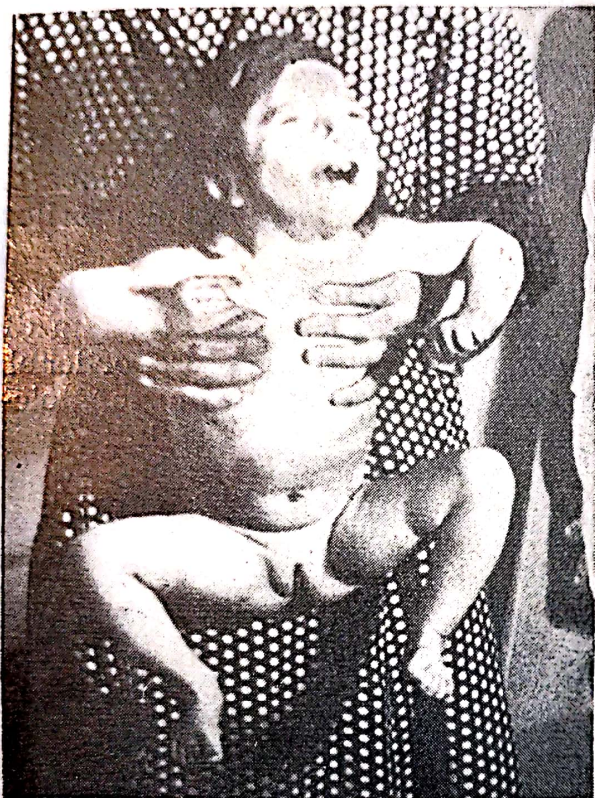


Fig. 79 — Copilul D.D., prematur-imatur, născut la 7 luni, în greutate de 900 g. În prezent, la vârsta de 1 an și 8 luni, prezintă o întârziere importantă: dezvoltarea psihomotorie, ca și reflexele tranzitorii specifice sînt corespunzătoare vârstei de 2—3 luni (la suspendarea cu capul în sus, flectează evident membrele inferioare).

— dismaturii prematuri constituie grupul cel mai defavorizat, avînd o dezvoltare motorie și psihică deficitară (fig. 79) și, în plus, frecvent, tulburări de auz și de vedere.

Goutieres și colab. (1972), pe un grup de 185 de copii cu hemiplegie infantilă, evidențiază corelații semnificative între retardul în mers, retardul vorbirii și cel psihic. Pe baza acestor elemente se poate aprecia prognosticul afecțiunii. La vârsta de 10 ani autorii au găsit:

- 52,3% — normali sau subnormali, minisechelari, cu posibilitate de școlarizare normală;
- 29% — sechelari neuro-psihici, al căror retard necesită o școlarizare specială;
- 18,7% — purtători ai unor sechele importante, atît motorii, cît și psihice și de vorbire, la care nici un fel de școlarizare nu este posibilă.

O'Reilly (1975) remarcă prognosticul mult mai bun al unor forme ataxice și al diplegiei spastice infantile, precum și al unor forme monoplegice, comparativ cu cel al altor forme clinice ale encefalopatiilor infantile (forma atetozică, forma rigidă, forma atonă, forma tremblantă, hemiplegia infantilă de emisferă dominantă în special, tetraplegia infantilă și sindromul pseudobulbar infantil din cadrul formei spastice, precum și toate formele mixte). Sechelarii după encefalopatii infantile de formă ataxică, monoplegică și o proporție însemnată dintre cei după diplegiile spastice infantile pot fi școlarizați, pot fi încadrați într-o formă de muncă și, din punctul de vedere al integrării în viața socială, pot deveni socialmente independenți sau cvasiindependenți.

Davies și Tizard (1975) relevă prognosticul bun al tuturor formelor de diplegie spastică infantilă; în formele discrete de boală practic nu există o diferență semnificativă față de copilul normal (în medie).

Pentru R. Fr. Ford, un element important pentru prognosticul hemiplegiei infantile — cu excepția celei de emisferă dominantă — este forma de epilepsie care o întovărășește. Ford consideră că prognosticul este mai grav în cazul epilepsiei jacksoniene decât în cel al crizelor de epilepsie generalizată.

J. K. Brown și colab. (1974) din 760 de nou-născuți, aleg 94 de cazuri, care, după asfixie intranatală, prezentau dificultăți de alimentare, crize de apnee și cianoză, apatie, convulsii, hipotermie, vărsături persistente și strigăt cerebral de intensitate înaltă. Acești 94 de copii au fost urmăriți timp de 21 luni, după care autorii concluzionează asupra anumitor elemente de prognostic în aceste encefalopatii infantile, considerând că modificarea de tonus inițială este un element foarte prețios pentru prognostic. Cel mai sever prognostic îl au encefalopatii hipotoni, urmași de encefalopatii cu hipertonie permanentă în extensie. După 21 de luni în rândul celor 94 de cazuri s-au înregistrat 20 de decese (dintre care majoritatea erau copii hipotoni); 24 de copii au prezentat după acest interval un handicap semnificativ psihomotor.

Majoritatea autorilor consideră că prognosticul este mai bun în encefalopatiile infantile ataxice.

Hagberg și colab. (1976) conchid că ameliorarea prognosticului global al encefalopatiilor infantile ce alcătuiau un lot de studiu din Suedia se datora faptului că cea mai mare parte din cazurile componente ale acestui lot era reprezentată de encefalopatiile infantile de tip ataxic.

Tratamentul encefalopatiilor infantile cuprinde patru etape importante:

— tratamentul profilactic, în perioadele prenatală, intranatală și paranatală;

— tratamentul curativ aplicat în faza acută a encefalopatiilor infantile de cauză intranatală, paranatală și postnatală;

— tratamentul în stadiul sechelar (medical, chirurgical ortopedic);

— tratamentul de recuperare motorie, a vorbirii, de recuperare psihică, implicând și grija pentru o școlarizare corectă și conformă cu performanțele posibile ale sechelarului postencefalopatie infantilă, cu încadrare ulterioară a acestuia în muncă și în viața socială.

Tratamentul profilactic are cea mai mare importanță. Supravegherea atentă a sarcinii, un regim igienico-dietetic adecvat acestei stări fiziologice, tratarea imediată a disgravidiilor sînt elementele de bază pentru a evita suferința fetală și consecințele acesteia.

Asistarea calificată a tuturor nașterilor, evitarea celor laborioase care conduc la hipoxie *neonatorum*, intervenția rapidă — iar unde este cazul aplicarea terapiei intensive și a reanimării imediate a nou-născutului — înlăturarea manevrelor brutale obstetricale pentru a evita pe cît posibil traumatismul obstetrical sînt măsuri necesare, indispensabile pentru un tratament profilactic eficient al encefalopatiilor infantile de cauză prenatală și intranatală.

Supravegherea atentă a dezvoltării ulterioare a nou-născutului, sugarului și copilului mic, intervenția terapeutică precoce și adecvată oricărei îmbolnăviri — iată măsurile profilactice care pot determina o scădere semnificativă a cazurilor de encefalopatii infantile, așa cum s-a obținut în Suedia (după datele statistice ale lui Hagberg și colab. în perioada 1975—1976), și anume de la 2,4 encefalopatii infantile la 1 000 de născuți vii în anul 1954 la 1,3 encefalopatii infantile la 1 000 de născuți vii în perioada 1970—1976.

În afară de măsurile profilactice luate în perioadele prenatală, intranatală și paranatală, în stadiul de nou-născut și în zilele următoare nașterii, trebuie depistate și tratate de urgență următoarele: diatezele hemoragice, cardiopatiile embolizante și orice malformație cardiacă ce ar putea avea repercusiuni asupra circulației cerebrale, hemoragia intracraniană, hipoxia cerebrală *neonatorum*. În plus, trebuie investigate și imediat corectate: bilirubinemia, hipoglicemia și *polycythemia*.

O mențiune specială trebuie făcută pentru tratamentul neurochirurgical de urgență al hematomului subdural, datorit unui traumatism obstetrical.

Într-un stadiu ceva mai tardiv beneficiază de tratament neurochirurgical malformațiile vasculare cerebrale, ca și sindroamele extrapiramidale la care este indicată crio- sau chemopalidectomia.

În unele cazuri în care contractura este evidentă și masivă de la început, se indică mișcări pasive în apă caldută la toate articulațiile membrelor hipertone, în etape de câte 10—15 minute, de 3—4 ori în 24 de ore, începând chiar din primele zile.

Tratamentul crizelor de epilepsie este deosebit de important.

În *status epilepticus* se va administra Fenobarbital (în doze de 5 mg/kilocorp), intravenos sau intramuscular.

Unii pediatri recomandă și administrarea de Diazepam (în doze de 2,5 mg de 2 ori/zi — până la 5 ani și de 5—10 mg de 2 sau 3 ori/zi — peste vârsta de 5 ani).

Crizele de epilepsie care însoțesc encefalopatiile infantile și se mențin în stadiul sechelar al acestora vor fi tratate permanent; tratamentul nu va fi întrerupt chiar dacă crizele nu mai apar, decât după un control clinic și electroencefalografic repetat periodic, din 6 în 6 luni.

În crizele de epilepsie de tip *grand mal* se va administra, de preferință, unul dintre următoarele medicamente: Fenobarbital (în doze de 15 mg de 3 ori/zi — sub vârsta de 2 ani; 15 mg de 4 ori/zi — între 2 și 4 ani; 30 mg de 3 ori/zi — între 4 și 6 ani; 30 mg de 4 ori/zi — peste vârsta de 6 ani); Mysoline (în doze de 25 mg de 2 ori/zi — sub vârsta de 2 ani; 50 mg de 2—3 ori/zi — între 2 și 4 ani; 125 mg de 3 ori/zi — între 4 și 6 ani; 250 mg de 2—3 ori/zi — peste vârsta de 6 ani); Tegretolul se va administra în doze de 100 mg, o singură dată pe zi — sub vârsta de 6 ani, de 100 mg de 2 ori/zi — între 6 ani și 12 ani, de 100 mg de 3 ori/zi — peste vârsta de 12 ani.

În crizele de epilepsie de tip *petit mal* se va administra unul dintre următoarele medicamente: Zarontin (sub vârsta de 6 ani se adminis-

trează 250 mg de 2 ori/zi; peste vîrsta de 6 ani — 250 mg de 3 ori/zi); Tridiona (sub vîrsta de 6 ani — 150 mg de 2 ori/zi; peste vîrsta de 6 ani — 300 mg de 2 ori/zi); Paradiona (sub vîrsta de 6 ani — 150 mg de 2 ori/zi; peste vîrsta de 6 ani — 300 mg de 2 ori/zi); Celontin (sub vîrsta de 6 ani — 250 mg de 2 ori/zi; peste vîrsta de 6 ani — 250 mg de 3 ori/zi); Diazepamul este contraindicat înainte de vîrsta de 6 luni.

Pentru stadiul acut al encefalopatiilor de cauză postnatală, în cazul neuroinfecțiilor, pe lângă tratamentul etiologic — antibiotice cu sferă largă de acțiune —, se va administra și cortizon — ACTH, cunoscută fiind reacția alergică-edematoasă masivă a creierului infantil. De asemenea, în meningoencefalitele hemoragipare (cum este cazul în gripă, tusea convulsivă etc.) se vor administra și hemostatice. În trombozele și tromboflebitele cerebrale aseptice se va administra Trombostop, iar în cele septice se vor asocia antibioticele; și în aceste cazuri nu este de neglijat factorul edem care însoțește leziunea arterială sau venoasă.

În stadiul sechelar al encefalopatiilor infantile, tratamentul de recuperare motorie trebuie să fie precedat de tratamentul ortopedic-reparator; în unele cazuri în care spasticitatea este foarte mare, pot apărea nu numai poziții vicioase, ci și subluxații, a căror reducere trebuie efectuată ortopedic. De asemenea, există cazuri în care recuperarea motorie trebuie să fie precedată de unele intervenții chirurgicale și ortopedice, cum ar fi: miotomii, tenotomii, transplant de tendon, artrodeze etc.

Tratamentul de recuperare motorie a copilului sechelar după o encefalopatie infantilă are un dublu scop: pe de o parte, trebuie folosite toate posibilitățile motorii ale membrilor paretice, iar pe de altă parte trebuie realizată o compensare a teritoriilor lezate, scoase din funcțiune, prin antrenarea unui țesut nervos normal.

Exercițiile fizice, gimnastica medicală, procedurile diverse de balneofizioterapie, masajul manual sau mecano-electric, mișcările pasive pe uscat sau în apă caldă pot da rezultate cu atât mai bune, cu cît terapeutul reușește să colaboreze în mai bune condiții cu micul pacient, cu cît acest tratament de recuperare este mai agreabil copilului. În acest scop se folosesc jocuri diferențiate pe grupe de vîrstă și dezvoltare psihică, metoda complexă de „joc-muzică-ritm-rimă“, care antrenează și place copiilor; astfel ei reușesc să colaboreze relaxat la toate procedurile de recuperare.

O preocupare a recuperatorului trebuie să fie aceea de a învăța pe copilul infirm să folosească cu succes diverse aparate protetice.

O grijă deosebită trebuie avută și pentru protezările senzoriale precoce și, în mod deosebit, pentru protezarea auzului de la o vîrstă cît mai mică posibil; aceasta va contribui, pe de o parte, la dezvoltarea psihică a deficientului, iar pe de altă parte va pregăti și înlesni munca logopedului de recuperare a vorbirii.

Copilul encefalopat trebuie antrenat într-o activitate zilnică ordonată, potrivită cu capacitățile sale fizică și intelectuală, oricît de reduse ar fi acestea; așa-numita „terapie ocupațională“ a dat bune rezultate, reducînd în orice caz gradul de infirmitate a encefalopatului sechelar și gradul său de dependență.

Terapia ocupațională trebuie transformată într-un program zilnic de viață, sechelarul după encefalopatie infantilă trebuind încadrat în familie, în activitatea acesteia, ca și în colectivitățile de copii, în care să nu fie considerat infirm, să nu i se creeze complexe de inferioritate.

Dacă reeducarea motorie are ca scop să reducă infirmitatea, să refacă tonusul muscular, să stimuleze controlul voluntar al mișcărilor, să construiască în mintea copilului „cadrul motor”, să suplinească o mișcare prin alta, să folosească aparate de protezare motorii, educația copilului encefalopat trebuie să-și propună o cât mai eficientă școlarizare, un grad cât mai mare de independență și autoservire, o posibilitate de încadrare în viața socială.

Școlarizarea copiilor cu sechele postencefalopatii infantile trebuie făcută la o vîrstă la care handicapul psihic a fost recuperat în suficientă măsură, fără a forța nota, fără a obliga, într-un mod sau altul, copilul să facă un efort zadarnic. Grijă pentru încadrarea, la vîrsta psihologică optimă, într-o școală normală sau într-o școală de deficienți motori și psihici poate duce la bune rezultate.

Încă din timpul școlarizării trebuie apreciate și testate posibilitățile fizice și intelectuale ale elevului, trebuie îndrumată activitatea sa și stimulat interesul său, în vederea alegerii unei meserii pe care să o poată îndeplini cu plăcere și cu succes.

Dacă tratamentul profilactic, de prevenire a unei encefalopatii infantile, este de o importanță capitală, odată encefalopatia infantilă instalată și ajunsă în stadiul sechelar, trebuie acordată o deosebită atenție tratamentului recuperator, școlarizării eficiente și încadrării în viața socială; toate acestea trebuie efectuate cu competență, răbdare și perseverență, în multe cazuri obținîndu-se transformarea unui mare infirm, care necesită asistență permanentă, într-un individ independent (sau cvasi-independent), care să nu fie din nici un punct de vedere o povară pentru familie și societate.

BIBLIOGRAFIE

- BERNARD R., PINSARD N., COMBES J. C., RUFO M. — *Ann. Pédiat.*, 1975, 22, 5, 437—447.
- BROWN J. K., PURVIS R. J., FORFAR J. O., COCKBURN F. — *Develop. Med. Child Neurol.*, 1974, 16, 5, 567—580.
- CSERMELÝ H. — *Acta paediat. Acad. Sci. hung.*, 1972, 13, 4, 283—299.
- CUKIER F., AMIEL-TISON CL., MINKOWSKI A. — *Arch. franç. Pédiat.*, 1976, 33, 131—142.
- DAVIES P. A., TIZARD J. P. M. — *Develop. Med. Child. Neurol.*, 1975, 17, 3.
- FOERSTER O. — *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1909, 98, 216.
- FORD R. FR. — *Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood and Adolescence*, Charles C. Thomas Publ., Springfield, 1966; p. 11—49.
- GOUTIERES F., CHALLAMEL M. J., AICARDI J., GILLÝ R. — *Arch. franç. Pédiat.*, 1972, 29, 839—851.
- HAGBERG B. — *Neuropädiat.*, 1975, 6, 4, 331—338.
- HAGBERG B., HAGBERG G., OLOW I. — *Acta paediat. scand.*, 1975, 64, 187—192; 1975, 64, 193—200; 1976, 65, 403—408.
- KREINDLER A., PRUSKAUER—APOSTOL B. — *Neurologie infantilă*, Editura Medicală, București, 1965, p. 77—102.

NEUROINFECȚII

NEUROINFECȚII VIRALE

N. DRĂGĂNESCU, P. NISIPEANU

Date generale. Infecțiile sistemului nervos central sînt consecințe ale agresiunilor exercitate de o multitudine de agenți patogeni. Procesul inflamator care apare este cantonat cu predilecție în creier, interesînd, într-o manieră variabilă, de obicei și meningele (encefalită, meningoencefalită).

În unele cazuri, procesul inflamator encefalitic sau meningoencefalitic poate să se extindă la măduvă — encefalomielite — sau să cuprindă și componenta periferică a sistemului nervos, realizînd tablouri clinice complexe, prin implicarea rădăcinilor nervoase, a ganglionilor rahidieni și a nervilor periferici (encefalomieloradiculoganglionevrite).

În cea mai mare parte, factorii infecțioși patogeni sînt reprezentați de virusuri, encefalitele virotice alcătuind grupul cel mai numeros al neuroinfecțiilor. Cunoașterea encefalitelor virotice cu evoluție lentă a făcut posibilă o nouă perspectivă, introducînd în perimetrul etiologiei infecțioase unele boli considerate ca degenerative, cum este cazul bolii Creutzfeldt-Jakob. Multe bacterii, rickettsii, fungi, protozoare, metazoare care pot produce encefalite, meningoencefalite, granuloame, chisturi sau abcese, contribuie la diversitatea etiologică a neuroinfecțiilor.

Pe plan clinic, encefalitele se caracterizează printr-o simptomatologie care asociază, de cele mai multe ori, semnele generale de infecție cu cele de suferință cerebrală acută, cum sînt modificările conștienței, cefaleea, convulsiile, deficitul neurologic de focar. Foarte des, se adaugă un sindrom meningian, clinic și lichidian.

De remarcat că, așa cum subliniau St. Drăgănescu și colab. (1962), acest aspect poate fi reprodus și de factori neinfecțioși, cum sînt cei toxici, metabolici sau vasculari. În aceste situații, în care fenomenele inflamatorii sînt absente, se preferă denumirea de encefalopatii. Patogenia leziunilor în neuroinfecții este de obicei explicată prin acțiunea directă a agentului infecțios asupra creierului, prin interacțiunile imunologice între agresor și gazdă, ca și prin modificările vasculare, hipoxice, metabolice, determinate de agresiunea infecțioasă.

Pătrunderea agenților patogeni în nevrax se face în cele mai multe situații pe cale hematogenă, penetrarea prin inoculare directă posttraumatică, prin extinderea unei infecții de vecinătate, prin traversarea unor mucoase (nazală) sau pe calea nervilor periferici sau cranieni fiind posibilități mai rar întâlnite.

În mod tradițional, encefalitele virotice sînt clasificate în primitive și secundare (St. Drăgănescu, N. Drăgănescu, Ar. Petrescu, 1962), în prima categorie fiind cuprinse encefalitele „adevărate” apărute ca efect nemijlocit al virusului, care poate fi evidențiat în țesutul nervos. În categoria encefalitelor secundare sînt încadrate encefalitele care survin, rar, în cursul unor viroze generale sau după unele vaccinări (antivariolică, antirabică) și în care se presupune că mecanismul de producere este primordial imunologic.

Această separare este argumentată, în afara circumstanțelor etiologice deosebite, de o serie de diferențe în exprimarea morfopatologică. Dacă encefalitele primitive conduc la leziuni în special ale substanței cenușii, cu anumite particularități topografice, cele secundare dau leziuni demielinizante perivenoase, fiind considerate drept „leucoencefalite”.

Afinitatea unor virusuri pentru neuroni motivează de ce, în majoritatea encefalitelor virale, leziunile se găsesc de predilecție în substanța cenușie, fiind cunoscute ca „polioencefalite”.

Se poate recunoaște însă și în cadrul polioencefalitelor o anumită electivitate a unor virusuri pentru unele structuri cenușii ale nevraxului, cum este exemplul binecunoscut al leziunilor *locus-ului niger* în encefalita letargică, predilecție pentru care s-au sugerat — ca explicație — particularitățile de ordin citoarhitectonic și metabolic.

În alte encefalite, afectarea substanței cenușii se întovărășește de modificări ale substanței albe, în special demielinizări, fiind justificată denumirea lor de „panencefalite”.

Cu toate că în 60—80% din cazurile de encefalită acută etiologia rămîne neprecizată, astăzi se încearcă o clasificare a lor după criteriul etiologic.

S-au propus diverse scheme, însă par mai logice următoarea terminologie și clasificare etiologică:

I. ENCEFALITE PRIN TOGAVIRUSURI

A. Arbovirusuri de grup A (alfa virusuri)

1. Virusul encefalitei ecvine de est
2. Virusul encefalitei ecvine de vest
3. Virusul encefalitei ecvine de Venezuela.

B. Arbovirusuri de grup B (flavivirusuri)

1. Virusul encefalitei de căpușă
2. Virusul Louping-ill
3. Virusul West-Nil
4. Virusul Powassan
5. Virusul encefalitei de Vale Murray
6. Virusul encefalitei de St. Louis
7. Virusul encefalitei japoneze B.

C. Encefalite prin Bunyavirusuri

1. Virusul encefalitei de California

- D. Encefalite prin arbovirusuri neclasate
1. Virusul febrei de căpușă de Colorado

II. ENCEFALITE PRIN ENTEROVIRUSURI

- A. Virusul poliomieltic
1. Tipul 1 (simptomatologie neurologică diversă)
2. Tipul 2 (meningoencefalită)
3. Tipul 3 (meningoencefalită).
- B. Virusul Coxsackie
1. Tipul A₁ (encefalite și meningite aseptice)
2. Tipul A₆ (simptomatologie neurologică diversă)
3. Tipul A₇ (meningite aseptice)
4. Tipul A₉ (meningite aseptice)
5. Tipul B₂ (meningoencefalite, meningite aseptice, simptomatologie neurologică diversă)
6. Tipul B₃ (encefalite, meningite aseptice)
7. Tipul B₄ (meningite aseptice, simptomatologie neurologică diversă)
- C. Virusul ECHO
1. Tipul 4 (encefalite, meningoencefalite, meningite aseptice)
2. Tipul 5 (meningite aseptice)
3. Tipul 6 (meningoencefalite, meningite aseptice)
4. Tipul 9 (meningoencefalite, meningite aseptice)
5. Tipul 11 (meningite aseptice)
6. Tipul 16 (encefalite, meningite aseptice, simptomatologie neurologică diversă)
7. Tipul 17 (meningite aseptice)
8. Tipul 25 (simptomatologie neurologică diversă)
9. Tipul 31 (meningite aseptice)
- D. Enterovirusul tip 71

III. ENCEFALITE PRIN VIRUSURI HERPETICE

1. Virusul *Herpes simplex*
2. Virusul varicelă-zoster
3. Virusul *Herpes zoster*
4. Virusul Epstein-Barr
5. Virusul bolii cu incluzii citomegalice

IV. ENCEFALITE ASOCIATE UNEI INFECȚII VIRALE A COPILĂRIEI

1. Virusul rujeolos (encefalite, meningoencefalite)
2. Virusul rubeolos (encefalite, simptomatologie neurologică diversă)
3. Virusul urlian (encefalite, meningoencefalite, meningite aseptice, simptomatologie neurologică diversă).

V. ENCEFALITE ASOCIATE UNEI INFECȚII VIRALE RESPIRATORII

- A. Infecția gripală
1. Virus gripal tip A (meningoencefalite, meningite aseptice, simptomatologie neurologică diversă)
2. Virus gripal tip B (sindrom Reye)
- B. Infecția paragripală
1. Virus paragripal tip 2 (meningoencefalite, meningite aseptice)
- C. Infecția adenovirală
1. Adenovirusul tip 1 (simptomatologie neurologică diversă)
2. Adenovirusul tip 2 (meningite aseptice, simptomatologie neurologică diversă)

3. Adenovirusul tip 5 (meningite aseptice)
4. Adenovirusul tip 7 (meningite aseptice)

VI. ENCEFALITE ASOCIATE IMUNIZĂRII

1. antirabice
2. antivariolice
3. antipoliomielitice
4. antirujeoloase
5. antiurliene

VII. ALTE ENCEFALITE

A. Virale

1. Arenavirusuri (coriomeningita limfocitară)
2. Rhabdovirusuri (Turbarea)

B. Suspecte a fi virale

1. Boala Behçet
2. Boala Vogt-Koyanagy-Harada
3. Encefalita letargică

*

Examenul lichidului cefalorahidian, determinarea anticorpilor virali din ser și lichidul cefalorahidian, încercările de izolare a virusurilor (inclusiv prin biopsia cerebrală) sînt necesare pentru elucidarea etiologiei unei encefalite.

Printre factorii care influențează apariția, evoluția și prognosticul unei encefalite virale se numără: 1) vîrsta, fiind cunoscută susceptibilitatea deosebită a copiilor la unele infecții virale (imaturitatea imunologică, modificarea permeabilității barierei hematoencefalice pentru virusuri); 2) starea imunologică deficitară a gazdei și 3) virulența virusului.

Pe plan teoretic, evoluția unei encefalite virale este cel mai adesea nemodificată prin medicamentele antivirale existente — cu excepția encefalitei herpetice —, mijloacele cele mai eficiente rămînd cele profilactice.

3.1. ENCEFALITE PRIN TOGAVIRUSURI

3.1.1. ABROVIRUSURI DE GRUP A (ALFA-VIRUSURI)

3.1.1.1. ENCEFALITA ECVINĂ DE EST

În 1933 a fost semnalată apariția, în timp de vară, a unei encefalite la caii din estul S.U.A. Cu acea ocazie a fost posibilă și izolarea virusului (Giltner și Shahan, 1933; Ten Broeck și Merrill, 1933). Cinci ani mai tîrziu, izbucnește o gravă epidemie de encefalită la om, spre sfîrșitul lunii august și începutul lui septembrie, în statul Massachusetts, iar din țesutul nervos al cazurilor letale se izolează același virus care a determinat epizootia ecvină din 1933 (Fothergill și colab., 1938; Webster și Wright, 1938). În 1959 apar noi îmbolnăviri la om cu virusul encefalitei

ecvine de est în S.U.A., statul New Jersey, înregistrându-se 33 de cazuri confirmate (Kandle, cit. de Hayes și colab., 1962). Cu această ocazie Hayes și colab. (1960) izolează virusul de la fazani și de la țintarii *Culex restuans*. Ulterior, Henderson și colab. (1962) îl izolează în Florida din amestecul de țintarii *Culex salinarius* și *C. pipiens quinquefasciatus*.

În decursul anilor, Schaeffer și colab. (1954, 1958), Donaldson (1958) și Feemster și colab. (1958) studiază prezența virusului pe teritoriul S.U.A., aducând date cu totul deosebite în această problemă.

Encefalita ecvină de est a fost însă semnalată și în alte țări. Astfel, s-a descris apariția unei epizootii la cal în Argentina, în cursul căreia a fost posibilă izolarea virusului (Bettinotti și Aguirre, 1960), și a unor cazuri de encefalită la om în Panama, Cuba, Republica Dominicană și Jamaica (Hart și colab., 1964). A fost de asemenea izolat virusul în Brazilia de la maimuța-sentinelă în pădurea Oriboca (Causey și colab., 1961), în Cehoslovacia de la *Ixodes ricinus* și de la mamiferele mici (*Clethrionomys glareolus*, *Sorex araneus* și *Apodemus flavicollis*) (Bárdoș, 1957; Libiková, 1957; Libiková și colab., 1958) și în Polonia de la păsările migratoare (*Fringilla coelebs*, *Silvia curruca* și *Parus major*) (Przesmycki și colab., 1963; Wroblewska-Mularczykova și Olkowska, 1962).

În natură, boala a fost constatată la ecvine, la oameni și la unele păsări (fazani).

Ten Broeck și colab. (1935) arată că ecvinele fac o meningoencefalită cu evoluție bifazică a curbei febrile (prima curbă corespunzând fazei viremice, iar cea de-a doua fazei nervoase).

La om boala este destul de rară (Schaeffer și colab., 1954); ea predomină însă la copii și este de gravitate mult mai mare decât encefalita ecvină de vest. În epidemia de encefalită ecvină de est în Jamaica, Hart și colab. (1964) descriu 11 cazuri (între 4 luni și 77 de ani), apărute în noiembrie și decembrie 1962, majoritatea dintre ele (9 cazuri) având un sfârșit letal rapid (între două pînă la cinci zile de la debutul clinic).

Simptomatologie. Din punct de vedere clinic, boala se caracterizează prin stare de rău, anorexie, dureri de cap, redoare a cefei și febră; ca semne neurologice se constată absența reflexelor abdominale, iritabilitate, fibrilații musculare, spasticitate și rigiditate, cu atitudine în flexie a membrelor; numai la câteva cazuri s-au observat convulsii, semnul Kernig, ptoză palpebrală, nistagmus, fotofobie și fenomene oculogire.

După Farber și colab. (1940) și Ayres și Feemster (1949) boala are o evoluție în două faze: prima, cu febră, grețuri și dureri de cap, care durează 24—35 de ore, după care se instalează o perioadă scurtă de acalmie; urmează apoi faza a doua sau faza encefalitică, cu febră, tulburări gastrointestinale, somnolență, comă, convulsii, rigiditate și paralizii, care durează de la o zi pînă la 3 săptămîni.

În LCR este prezentă pleiocitoza (pînă la 1 000 de elemente/mm³), la început polinucleară, iar apoi mononucleară, cu creșterea proteinelor.

Evoluția bolii este foarte gravă atît prin numărul deceselor (65%), cît și prin sechelele pe care le lasă (50% din bolnavii vindecați).

Există însă și forme inaparente de boală. Pentru aceasta pledează, pe de o parte, prezența anticorpilor seroneutralizanți decelați la persoane aparent sănătoase (Causey și Theiler, 1958; Eklund și colab., 1951; Howitt și colab., 1948; 1948 a; Schaeffer și colab., 1954), iar pe de alta, infecțiile

de laborator la care fenomenele clinice de atingere a encefalului sînt absente și evoluția bolii favorabilă (Clarke, 1961).

Morfopatologie. În decursul anilor au fost aduse numeroase date asupra substratului morfopatologic în encefalita ecvină de est (Meyer, 1932; Hurst, 1934; Larsell și colab., 1934; Eklund și Blumstein 1938;

Fig. 80 — Encefalită ecvină de est: cortex cerebral în care se observă infiltratul inflamator cu polinucleare și puține mononucleare (durata bolii, 40 de ore); necroza a doi neuroni cu început de neurofagie (Haymaker, 1961).

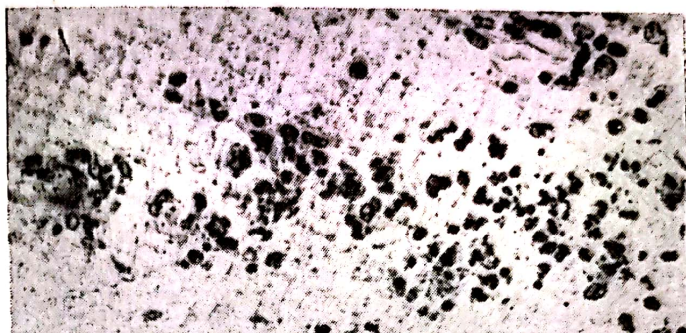
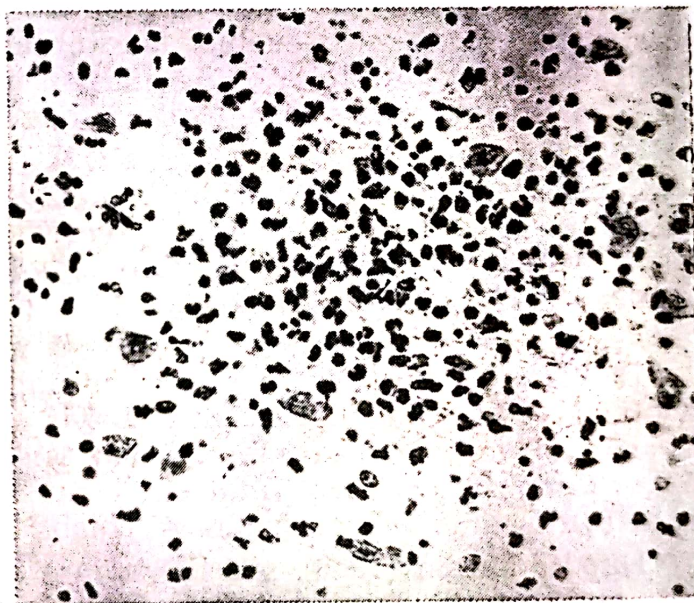


Fig. 81 — Necroză neuronală și infiltrat inflamator cu polinucleare și histio-cite în encefalita ecvină de est (Haymaker, 1961).



Wesselhoeft și colab., 1938; Farber și colab., 1940; Kissling și Rubin, 1951; Dent, 1955; Herzon și colab., 1957; Greenfield și colab., 1958; Moulton, 1960; Belle și colab., 1964; Jordan și colab., 1965).

Boala se traduce morfopatologic prin procese inflamatorii limfomonocitare și polimorfonucleare perivasculare, în meninge, cortexul cerebral, nucleii cenușii centrali, trunchiul cerebral și măduva (fig. 80); infiltrațiile perivasculare cu predominanță de polinucleare sînt prezente, mai ales, în cazurile supraacute. Pe lângă leziunile inflamatorii perivasculare se constată prezența proliferărilor gliale, a degenerărilor neuronale în creier și cerebel (fig. 81) (Jordan și colab., 1965) și a plăcilor de encefalomalacie în parenchimul cerebral (Belle și colab., 1964; Greenfield și colab., 1958). Uneori se întîlnesc procese endarteritice și trombi vasculari.

Ecologie. Nu este încă bine precizat modul de transmitere a virusului în natură.



Virusul a fost izolat de la diverse specii de țintări (*Aedes sollicitans*, *A. taeniorhynchus*, *A. vexans*, *A. mitchellae*, *A. fulvus pallens*, *A. stricticus*, *A. atlanticus*, *Culex restuans*, *C. salinarius*, *C. quinque-salinarius*, *C. nigripalpus*, *C. taeniopus*, *C. pipiens quinquefasciatus*, *Anopheles cruciens*, *Culiseta melanura*, *Mansonia perturbans*, *Culicoides* sp., *Eo-mecanthus stramineus*, *Dermanyssus gallinae*, *Eusimulium johannoseni*, *Simulium meridionale*), însă nu toți sînt vectori ai acestuia.

Țintării *Aedes sollicitans*, *A. taeniorhynchus*, *A. vexans* și *Culiseta melanura* au fost incriminați ca vectori ai virusului; în Cehoslovacia, căpușa *Ixodes ricinus* pare a avea rol de vector.

Din cercetările lui Merrill și colab. (1934) și Chamberlain și colab. (1954) s-a stabilit faptul că țintarul *Aedes sollicitans* este un bun vector al virusului. După Hess și Holden (1958), acesta este un vector epidemic al virusului encefalitei ecvine de est. El se infectează de la rezervorul aviar și poate transmite virusul la om și la cal (Hayes și colab., 1962).

Țintarul *Culiseta melanura*, de la care virusul a fost frecvent izolat (Hayes și colab., 1962; Hess și Holden, 1958; Holden și colab., 1954), este strict zoofil, fapt ce exclude posibilitatea rolului său în propagarea infecției la om; rolul lui rămîne limitat numai la ciclul de pădure al bolii și la transmiterea virusului de la pasăre la pasăre (Faulkner și Dobos, 1968).

Rolul de vector al țintarului *Aedes vexans* a fost presupus în epidemia din 1938 din Massachusetts (Feemster și Geeting, 1941). Are predilecție pentru animale, om și puii de găină (Beadle, 1959; Reeves și Hammon, 1944); el se infectează de la rezervorul aviar și transmite virusul la cal sau la om.

Datele de laborator au evidențiat faptul că păsările sînt rezervor enzootic și epidemic al virusului (Davis, 1940; Hayes și colab., 1962; Hess și Holden, 1958; Kissling, 1958; Kissling și colab., 1954; 1954 a, 1955), susceptibilitatea lor față de virus fiind aproape uniformă (Davis, 1940; Kissling, 1958; Satriano și colab., 1958).

După Johnson (1960), speciile aviare au rol de gazdă în ciclul epidemic al encefalitei ecvine de est, infecția fiind asigurată între puii de găină prin contact (Chamberlain și colab., 1954).

În encefalita ecvină de est nu este încă demonstrat modul de supraviețuire a virusului în natură în timp de iarnă.

Profilaxie. În prevenirea encefalitei ecvine de est la om se folosește, cu bune rezultate, un vaccin formolat preparat din embrionul de găină infectat (Beard și colab., 1940). O protecție a personalului de laborator față de infecția cu acest virus se obține folosind vaccinul formolat din virus purificat (Maurer și colab., 1952).

3.1.1.2. ENCEFALITA ECVINĂ DE VEST

În 1971, cu ocazia unei epizootii în care 6 000 de cai din cîteva sute de ferme din California au murit cu fenomene de encefalită, Meyer și colab. (1931) izolează virusul din creierul acestora și sugerează faptul că virusul este transmis prin intermediul țintărilor. Cu acest prilej s-au înregistrat și cazuri de encefalită la om.

În 1938 izbucnește o nouă epizootie ecvină și, concomitent, se înregistrează numeroase cazuri umane de encefalită. Howitt (1938) izolează pentru prima dată virusul din creierul și din sângele oamenilor bolnavi.

Epidemii umane cu virusul encefalitei ecvine de vest au fost descrise în decursul anilor 1937, 1938 și 1941 în Dakota de Nord, în Minnesota (Eklund, 1946) și în provinciile vecine ale Canadei. Boala a apărut apoi sub formă endemică, cu mici izbucniri epidemice care s-au succedat din 1945 pînă în 1952, în vestul Americii de Nord. Dacă în epidemia din 1941 s-a înregistrat un număr mare de îmbolnăviri la om (3 000 de cazuri), cu o mortalitate de 8—15%, în epidemiile următoare numărul a fost mult redus (în epidemia din 1952 din Valea San Joachim din California au fost înregistrate 425 de cazuri cu numai 25 de morți).

Din 1951 s-au făcut studii importante asupra encefalitei ecvine de vest în California (Lennette și Longshore, 1951; Longshore și colab., 1956), s-a izolat virusul în Florida de la țîntarii *Aedes taeniorhynchus*, din sânge de la gaițe și din creier de la șoarecele-sentinelă (Henderson și colab., 1962), iar în Texas de la țîntarii *Culex tarsalis* și de la vrăbiile din jurul casei (Hayes și colab., 1967).

Simptomatologie. Virusul encefalitei ecvine de vest determină îmbolnăvirii la om, cal și catîr.

Encefalita ecvină de vest este răspîndită pe întreg teritoriul S.U.A., în sudul Canadei și în Argentina.

La om, boala apare în special în mediul rural, în timp de vară (mai-septembrie), după o incubatie de 5—20 de zile, fie sub formă clinic manifestă, fie sub formă abortivă sau inaparentă.

Boala are o fază acută de 7—8 zile și se caracterizează printr-un debut brusc, cu dureri mari de cap, somnolență, febră și tulburări gastro-intestinale; se instalează apoi dureri musculare, o stare de letargie, amnezie, ataxie, tremor și convulsii, iar în LCR apare pleiocitoză (10—400 de elemente/mm³), cu polinucleare în faza inițială, pentru ca după 3 zile de boală să apară mononuclearele. Faza acută a bolii durează în medie 7—10 zile; nu au fost semnalate paralizii.

Boala este întâlnită la toate vîrstele, dar în special la copii (Bruyn și Lennette, 1953; Finley, 1959; Kokernot și colab., 1963; Longshore și colab., 1956). La această vîrstă îmbolnăvirile au gravitatea cea mai mare. Lennette și colab. (1961) observă că formele meningiene sînt mult mai frecvente la vîrstele mai înaintate.

Deseori, boala lasă sechele neurologice.

În forma abortivă sau inaparentă a bolii sînt prezente febra și durerile de cap; uneori însă, numai decelarea anticorpilor în sânge poate fi un indiciu că persoana respectivă a fost bolnavă (Eklund, 1946; Froeschle și Reeves, 1965; Hammon și Reeves, 1947; La Veck și colab., 1955).

Morfopatologie. Morfopatologic, sînt prezente procesele infiltrative perivascularare cu limfocite și chiar mononucleare și polinucleare în meninge, cortex, nucleii bazali, trunchiul cerebral și măduva spinării, în special în segmentul cervical.

Leziunile sînt de tip panencefalitic, substanța cenușie fiind cea mai atinsă. S-au semnalat și acumulări focale de celule gliale, degenerescența celulelor nervoase cu ușoare fenomene de neuronofagie, precum

și zone de necroză („necroză de rarefacție“) (fig. 82, 83), în care se observă prezența corpiilor granuloși.

Ecologie. Izolarea virusului de la țânțarul *Culex tarsalis*, stabilirea relației dintre acesta și ariile în care izbucnesc epidemiile de encefalită ecvină de vest și transmiterea virusului în mod experimental prin



Fig. 82 — Encefalita ecvină de vest: infiltrație nodulară și difuză cu histiocyte (microglie) în substanța neagră (Haymaker și colab., 1961).

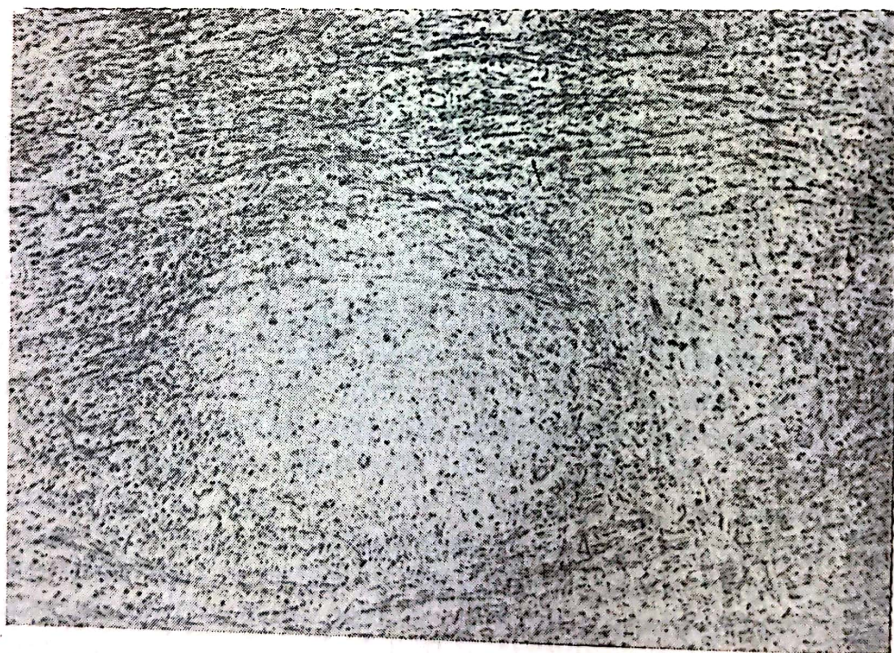


Fig. 83 — Encefalită ecvină de vest: punte în care se vede procesul de necroză cu rarefacție celulară (durata bolii, 3 zile) (Haymaker și colab., 1961).

intermediul lui dovedesc că țânțarul *Culex tarsalis* este vectorul eficient al virusului în natură (Hammon și Reeves, 1945; Eklund, 1954; Cockburn și colab., 1957).

Păsările sălbatice sînt rezervor de virus și intervin în transmiterea lui în natură (ciclul păsări-țânțari).

Johnson (1960) presupune că speciile aviare sînt gazde importante în circuitul virusului în natură. S-a constatat, de asemenea, că popîndăul de Canada (*Gopher* și *Citellus richardsoni*) este foarte sensibil față de virus, iar căpușele care-l parazitează sînt purtătoare de virus, ceea ce ar explica ciclul hibernal al virusului. Primăvara, puii de păsări golași sînt înțepați de căpușe, ciclul vernal fiind întreținut de acarienii păsărilor (*Dermanyssus sylvarum*); prin intermediul țîțarilor, virusul este transmis la vertebrate, asigurîndu-se ciclul său estival.

Schematic, ciclul virusului ar fi următorul:

muridee → căpușă → muridee



păsări → acarian → păsări → țîțar → om.

Profilaxie. Vaccinoprofilaxia encefalitei ecvine de vest este folosită la ecvine și în anumite circumstanțe și la om; vaccinurile utilizate sînt cele obținute din țesutul nervos al animalelor (Cox și Olitsky, 1936; Shahan și Giltner, 1934) sau din embrion de găină (Beard și colab., 1940), după inactivarea prin formol, iar rezultatele sînt la ecvine dintre cele mai bune. La om, administrarea vaccinului obținut din embrionul de găină determină apariția anticorpilor seroneutralizanți chiar de la prima vaccinare, aceștia persistînd în general aproximativ 6 luni. Persistența lor este însă de lungă durată după administrarea a cîtorva doze de rapel, iar morbiditatea este mult redusă la personalul de laborator care manipulează virusul.

În ultimul timp s-au utilizat însă diverse metode pentru a se obține tulpini de virus de encefalită ecvină de vest cu patogenitate scăzută, care să fie folosite ca vaccinuri în prevenirea encefalitei ecvine de vest (Dunayevich și colab., 1961; Roca-Garcia și colab., 1964; Binn și colab., 1966). Mutantele de virus nepatogene, obținute prin mutageni chimici (formaldehidă și nitrozometiluree) (Zasukhina și Marinina, 1967), ar putea fi folosite cu excelente rezultate în prevenirea encefalitei ecvine de vest.

3.1.1.3. ENCEFALITA ECVINĂ DE VENEZUELA

Virusul a fost izolat de către Beck și Wyckoff (1938) și Kubes și Rios (1939), cu ocazia unei epizootii ecvine apărute în Venezuela. În 1943, Randall și Mills (1944), Kubes (1944), Gilyard (1945) și Hayes (1944) îl izolează în Trinidad de la animale și de la cazurile umane letale de encefalită. Reizolarea virusului în 1959, 1960 și 1961 de la șoarecii-sentinelă, de la țîțari (*Psorophora ferox*, *Aedes serratus*, *Culicinae*) și de la unele rozătoare sălbatice (*Heteromys anomalus*, *Zygodontomys brevicauda* și *Oryzomys laticeps velutinus*) (Downs și colab., 1962), ca și rezultatele serologice obținute de Tigertt și colab. (1962) la oameni (în Trinidad) demonstrează că această regiune este focar de encefalită ecvină de Venezuela.

Virusul encefalitei ecvine de Venezuela a fost izolat și în Columbia (Soriano Lleras și Figueroa, 1942; Sanmartin-Barberi și colab., 1954; Groot și colab., 1961), în Ecuador (Sotomayor, 1946), în Panama (Berge — citat de Tigertt și Downs, 1962), în Brazilia, în regiunea Amazoane-

lor (Causey și Theiler, 1958; Causey și colab., 1961) și în regiunea cordieră a Mexicului, în orașul Veracruz (Scherer și colab., 1964).

Cu ocazia unei mari epidemii apărute în 1962—1964 în Venezuela, Sellers și colab. (1965) izolează 32 de tulpini de virus de la om și țânțari (*Aedes taeniorhynchus*, *A. serratus*, *A. scapularis*, *Anopheles aquasalis* și *Psorophora confinnis*). Tot în Venezuela, în 1966—1967 sînt semnalate epidemii în diverse localități (Guasipati, El Parmar), cu care ocazie se descriu îmbolnăviri și la cai, catîri și măgari în satele din împrejurimi (Tumeremo, El Dorado, El Callas, El Miamo), iar Suarez și Bergold (1968) izolează virusul de la bolnavi, de la șoarecii-sentinelă expuși în locuințele bolnavilor și de la țânțarii *Aedes aegypti* și *A. quinquefasciatus*.

Simptomatologie. În condiții naturale, boala apare sub forma unei encefalite predominant ecvine (Gilyard, 1945; Kubes, 1944; Smith și Contreras, 1953), la om determinările nervoase fiind mult mai rar întîlnite (Carpio și colab., 1962; Gilyard, 1945; Hayes, 1944; Randall și Mills, 1944). După Mills (1960), cazurile umane semnalate sînt în număr mic, boala fiind foarte ușoară. Datele aduse de Sidwell și colab. (1967) arată, totuși, apariția în Venezuela, Columbia și Panama a unor epidemii umane, soldate cu peste 190 de cazuri letale.

Se pare că boala este mult mai gravă la copii.

Nu se cunoaște precis perioada de incubație a bolii; se pare însă că ea este foarte scurtă (2—5 zile).

Simptomatologia clinică a bolii a fost descrisă cu ocazia infecțiilor umane de laborator (Casals și colab. 1943; Lennette și Koprowski 1943; Koprowski și Cox 1947; Sutton și Brooke 1954; Subladze și colab. 1959; Slepishkin 1959; De Mucha-Macias și Sanchez-Spindola 1965) și a infecțiilor accidentale determinate de vaccinul formolat (Smith și colab. 1956; Sutton și Brooke, 1954). Ea este asemănătoare cu cea a unei infecții gripale ușoare, cu febră și dureri mari de cap, sau a febrei Dengue, cu dureri în membre și articulații (Sanmartin-Barberi și colab., 1954). Uneori, sînt prezente tulburările gastrointestinale, tremorul, diplopia și letargia.

La cal și la măgar, boala este însoțită în mod obligatoriu de fenomene encefalitice; ea se caracterizează clinic prin febră, diaree, apatie și fenomene nervoase, urmate de moarte (Kissling, 1958).

Morfopatologie. La om, modificările morfopatologice sînt puțin cunoscute. Johnson și colab. (1968) studiază, morfopatologic, un caz de encefalită ecvină de Venezuela și găsesc în creier o ușoară infiltrație limfocitară în jurul capilarelor, leziuni de miocardită interstițială, edem și hemoragii în plămîn, ușor edem interstițial în rinichi și zone de necroză centrolobulară în ficat, unde, pe lângă celulele hepatice distruse, sînt prezente mono- și polinuclearele.

La cal, modificările histopatologice sînt prezente în splină, ganglionii limfatici și pancreas (Kissling și colab., 1956).

Ecologie. Rolul țânțarilor în transmiterea virusului în natură este stabilit în mod precis (Chamberlain și colab., 1954; 1956; Kissling și colab., 1956; Downs și colab., 1962). Dealtfel, au fost izolate numeroase tulpini epidemice și enzootice de la țânțarii *Aedes servatus*, *Culicinae* (*Culex* sp. N. 10) în Trinidad (Downs și colab., 1962), de la țânțarii *Culex*

islambdis și *C. coronator* în Mexic, orașul Veracruz (Scherer și colab., 1964), de la țânțarii *Culex melanoconion* în Florida (Chamberlain și colab., 1964), de la țânțarii *Aedes taeniorhynchus*, *A. serratus*, *A. scapulari*, *Anopheles aquasalis* și *Psorophora confinnis* în Venezuela (Sellers și colab., 1965), de la *Psorophora albipes* și *ferox* în Columbia (Groot și colab., 1961), de la țânțarii *Haemagogus* sp. și *Aedes serratus* și din amestecul de *Aedes scapularis*, *Psorophora ferox* și *Aedes serratus* în Brazilia (Caussey și colab., 1961). Din acest număr mare de țânțari de la care au fost posibile izolările de virus, se presupune că rolul de vector principal îl au numai cîțiva (*Aedes aegypti*, *A. triseriatus*, *A. taeniorhynchus*).

După Chamberlain și colab. (1956), rezervorul de virus ar fi păsările sălbatice. După alți autori, rolul păsărilor ar fi minor în ciclul natural al virusului față de cel al mamiferelor (*rozătoare sălbatice*) (Sellers și colab., 1965). În ciclul enzootic al tulpinilor neepidemice intervin țânțarii *Culex (melanoconion)* și *rozătoarele sălbatice*; în ciclul enzootic al tulpinilor epidemice nu este însă cunoscut cine intervine.

Prezența virusului în nazofaringe la om și la cal pune problema transmiterii virusului și fără intervenția vreunui artropod; un exemplu în acest sens îl reprezintă infecțiile de laborator (propagarea virusului pe cale aeriană).

Profilaxie. Vaccinările au fost aplicate în Venezuela după epidemiile din 1936 și 1938.

Un vaccin formolat 0,2%, parțial purificat, obținut din embrionii de găină infectați, s-a dovedit eficient în profilaxia bolii la ecvine; administrat intradermic în două doze a câte 1 ml, la interval de 6 zile, se obțin rezultate din cele mai bune (Gilyard, 1943; Randall și colab., 1949).

Smith și colab. (1959) prepară, de asemenea, din embrionul de găină infectat un vaccin formolat 0,4%, care însă administrat în prevenirea bolii la om determină uneori accidente encefalomielitice (Smith și colab., 1956; Sutton și Brooke, 1954).

Plecînd de la faptul, constatat de Koprowski și Lennette (1946), Murphy și colab. (1955), Mayyasi și colab. (1960), Hearn și colab. (1960, 1961) și Mussgay și Suarez (1962), că virusul encefalitei ecvine de Venezuela se atenuază prin treceri repetate pe culturi celulare, s-a încercat prepararea unui vaccin din virusul astfel modificat, cu rezultate bune (Berge și colab., 1961; McKinney, 1963); administrat la om, determină o ușoară reacție febrilă, urmată de instalarea imunității.

3.1.2. ABROVIRUSURI DE GRUP B (FLAVIVIRUSURI)

3.1.2.1. ENCEFALITA DE CĂPUȘĂ

Encefalita de căpușă este cunoscută ca atare din anul 1937, odată cu izolarea virusului în estul îndepărtat al U.R.S.S., cu toate că încă din 1933—1935 se știa caracterul infecțios al bolii.

Valurile epidemice care s-au succedat au dus însă la organizarea, de către Departamentul sănătății din Habarovsk, a unor echipe de specialiști care să studieze această boală. Cu acea ocazie, în 1937, Grigorovici și Tkaceva (cit. de Henner și Hanzal, 1963) izolează din creierul unui

bolnav de encefalită un virus, pe care însă îl pierde în cursul pasajelor. Expedițiile științifice, conduse de Zilber în 1937 și 1939 (1938), (1939), (1939) de Pavlovski în 1938—1939 (1941), de Smorodințev (1939) (1939) (1940) (1944), de Ciumakov (1940), la care participă, între alții, Levkoviți, Subladze, Soloviev, stabilesc etiologia bolii și aspectele clinic și anatomopatologic ale ei. S-au adus de asemenea date asupra focalității naturale, „în vecinătatea zonelor păduroase”, asupra caracterului endemic al bolii în unele regiuni, cu izbucniri epidemice printre indivizii nou-veniți, asupra transmisibilității virusului la om prin intermediul căpușei *Ixodes persulcatus*, asupra posibilității hibernării virusului în organismul căpușei și existenței lui la unele animale și păsări sălbatice.

Ulterior, cercetările au stabilit că virusul se multiplică în organismul animalelor cu sânge cald și că el este transmis de la un animal la altul prin intermediul artropodelor hematofage.

După descoperirea și cunoașterea encefalitei de căpușă în estul îndepărtat al U.R.S.S., noi focare de boală sînt semnalate în diverse părți ale țării, fapt explicat de Smorodințev prin aceea că lucrările forestiere au luat o mai mare extindere. Astfel, focare de encefalită de căpușă sînt semnalate în partea europeană a U.R.S.S., iar Ciumakov (1940) studiază o serie de îmbolnăviri umane apărute în diverse puncte ale teritoriului respectiv și demonstrează că în aceste regiuni vectorul virusului este reprezentat de căpușa *Ixodes ricinus* și că virusul izolat de la bolnavii cu encefalită din aceste regiuni este identic cu cel izolat în Extremul Orient.

Virusul a fost apoi izolat, în 1944, în R.S.S. Bielorusă, în 1945 în regiunea Leningradului, în Krasnoiarsk, în 1952 în Kaliningrad etc. (Karpov și Fedorov, 1963).

După cel de-al doilea război mondial, izolări de virus au fost posibile în Cehoslovacia, în partea de vest a Moraviei (Gallia și colab., 1949; Rampas și Gallia, 1949), în Ungaria (Fornosi și Molnar, 1952), în Polonia (Przesmyki și colab., 1954; Szajna, 1954), în Bulgaria (Vaptarov și Tarponemov, 1954), în Iugoslavia (Bejdanič și colab., 1955; Kmet și colab., 1955, Vesenjāk-Zmijanač și colab., 1955), în Austria (Moritsch și Krausler, 1957; Pattyn și Wyler, 1955; Radda și Kunz, 1968; Richling, 1955) și în România (Drăgănescu, 1959). Boala a fost semnalată și în Suedia (von Zeipel și Svedmyr, 1958), Finlanda (Oker-Blom, 1956), R. D. Germană (Sinnecker, 1960) și R.F.G. (Scheid și colab., 1964), așa încît astăzi ea este cunoscută în Europa din Suedia și Finlanda, în nord, pînă în Peninsula Balcanică, în sud.

3.1.2.1.1. ENCEFALITA RUSĂ DE PRIMĂVARĂ-VARĂ

Simptomatologie. Boala apare la om fie în urma mușcăturii de căpușă, fie prin consum de lapte crud sau insuficient fiert, iar aspectul său clinic diferă în funcție de acest mod de transmitere a virusului.

În cazul infectării omului prin mușcătura de căpușă, boala este în general de gravitate extremă, cu letalitate foarte mare.

Incubația durează de obicei 7—10 zile de la mușcătura de căpușă, excepțional 3 zile și chiar 40—45 de zile. Debutul bolii este acut în circa 82% din cazuri (uneori, cu pierderea cunoștinței), cu temperatură ridi-

cată, care durează în medie 8—14 zile, uneori însă numai 2—3 ore, putându-se prelungi în unele cazuri o lună sau chiar mai mult (Rojaeva, 1957), scăzând în general în liză, mai rar critic. Febra se însoțește de cefalee intensă, stare de rău general, dureri musculare generalizate, frecvent tulburări intestinale. Fenomenele meningiene se observă aproape constant, începând din primele zile, însă de obicei sînt moderate. Chiar în perioada febrilă inițială găsim o alterare a conștiinței, cu obnubilare, dezorientare, uneori delir. O stare de confuzie delirantă exprimă gravitatea tabloului encefalitic.

Într-o serie de cazuri asistăm, la cîteva zile după instalarea febrei, la o scădere a acesteia, urmată de o perioadă de sănătate aparentă de 7—8 zile, după care se instalează al doilea episod febril, odată cu apariția unor fenomene nervoase de extremă gravitate. În acest caz, este vorba de varietatea de *meningoencefalită bifazică*.

Forma obișnuită de encefalită de căpușă, cu un singur puseu febril, se caracterizează în general printr-un polimorfism simptomatic și dinamism în evoluție, putînd traduce interesarea tuturor etajelor nevraxului: emisferile, trunchiul cerebral, măduva și chiar nervii periferici. Se realizează astfel o serie de forme clinice de gravitate și complexitate variate. Atingerea meningiană, aproape constantă în perioada inițială, poate rămîne singura manifestare a infecției, reprezentînd astfel forma meningiană. Chiar în această formă găsim alterări tranzitorii ale conștiinței, ceea ce indică un proces de meningoencefalită.

Atingerea etajelor superioare ale nevraxului realizează două forme, de obicei grave, cu o simptomatologie complexă encefalitică: *forma cerebrală propriu-zisă* și *forma de trunchi cerebral*.

— *Forma cerebrală propriu-zisă* se traduce clinic prin fenomene de deficit piramidal, deseori prin hemipareze, sindrom ataxic și cel mai frecvent prin apariția unor fenomene hiperkinetice. În special la tineri s-au notat tremurături, mișcări coreoatetozice, simple mioclonii, persistînd uneori chiar în somn, și chiar epilepsie Kojevnikov sau epilepsie generalizată. Uneori, criza de epilepsie apare ca prim simptom, crizele mioclonice de tip Kojevnikov instalîndu-se ulterior.

— *Forma de trunchi cerebral*, descrisă de Rojaeva (1957), reprezintă sindromul cel mai grav, traducîndu-se clinic prin fenomene de paralizie bulbară sau bulbo-pontină, cu mari tulburări de deglutiție, fonație, tulburări de ritm cardiac, respiratorii și fenomene vegetative (salivație, hiperhidroză, hiperemie etc.). Această formă este frecvent asociată și cu paralizii spinale și adeseori ea nu reprezintă decît stadiul final al evoluției bolii.

În situația în care este atinsă măduva (*forma joasă de encefalită de căpușă*) sînt caracteristice, din punct de vedere clinic, fenomenele de poliomieliță asociate cu simptomele de poliradiculonevrită.

Forma poliomielitică apare în special la adulți și adolescenți și este mai rar întîlnită la copii (Galant, 1956). În cursul episodului acut febril, asistăm în cele mai multe cazuri la apariția unei paralizii flasce, cu atrofie a mușchilor centurii scapulo-humerale și ai brațelor (fig. 84), la care se adaugă paralizia musculaturii gîtului, cu căderea capului, de obicei înainte sau chiar lateral. Bolnavii își sprijină deseori capul cu mîna. Uneori se constituie contracturi secundare, cu atitudini vicioase. Atingerea

extremităților proximale ale membrelor superioare în această formă se observă pînă la 90% din cazuri; numai în 10% găsim paralizii atrofice ale extremităților proximale ale membrelor inferioare, în restul cazurilor fiind prinse cele superioare. Instalarea paraliziiilor poliomielitice se face în majoritatea cazurilor în primele zile ale perioadei acute de boală; mai rar ele se instalează lent, la 2—3 săptămîni sau chiar la 2—3 luni după o vindecare aparentă, realizînd o poliomielită anterioară subacută (Rojaeva, 1957).

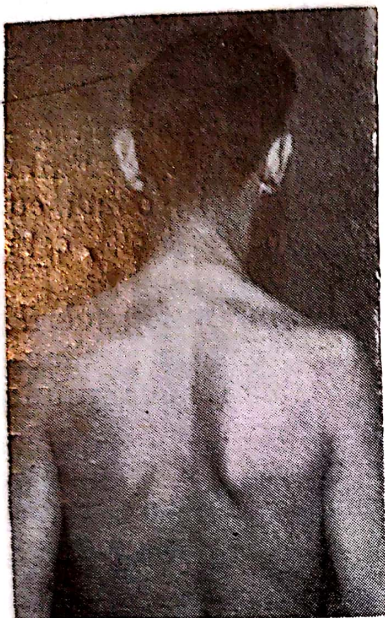


Fig. 84 — Encefalită de căpușă — formă poliomielitica cu paralizie și atrofie a centurii scapulo-humeroale (cazul dr. Ludwig).

În forma poliomielitica uneori este atins și trunchiul cerebral (paralizii bulbare), ceea ce duce rapid spre sfîrșit letal (forma paralitica a polioencefalomielitei de căpușă, descrisă de Smorodintev) (1958), sau pot apărea chiar fenomene encefalitice (hiperkinezii, mișcări coreoatetozice, tremor, epilepsie Kojevnikov etc.).

Destul de frecvent, în forma poliomielitica sînt prezente tulburările de sensibilitate și modificările de reflexe osteotendinoase.

În forma poliomielitica, datorită fenomenului de paralizie bulbară, procentul letalității este destul de ridicat (25%), și aceasta în special în encefalitele din Extremul Orient.

Localizarea poliomielitica spinală, ca și sindroamele de polioradiculonevrită, de poliradiculomielită sau de scleroză laterală amiotrofică, în general atipică, reprezintă forme joase de encefalită (Grascenkov și colab., 1951).

Aceste forme au fost semnalate, în special, în partea occidentală a U.R.S.S. S-au descris numeroase cazuri de poliradiculonevrită sau de polinevrită (Rojaeva, 1957; Savenko, 1949), de plexite brahiale și ganglionite cu evoluție acută (Rojaeva, 1957). Belman (1950) (1960) descrie o formă cranio-nevritică și, în special, forma oftalmoplegică de infecție prin virus de căpușă.

Forma de scleroză laterală amiotrofică, în general subacută și atipică, a fost descrisă de mai mulți autori ca fiind o realitate (Belman, 1960; Drăgănescu, 1967; Drăgănescu și Popescu, 1964; 1966; St. Drăgănescu și N. Drăgănescu, 1962; Ițenko și colab., 1945; Rojaeva, 1957).

Tulburările psihice în cursul encefalitelor produse prin mușcătură de căpușă constituie una dintre manifestările relativ frecvent întîlnite. În perioada acută pot exista fenomene psihotice, care se remit în general rapid, sau chiar adevărate psihoze infecțioase, cu grave tulburări psihice, uneori asociate cu complexe simptomatice neurologice cerebrale sau nevraxiale. Belousova (1957) descrie, în faza inițială a bolii, fenomene cerebrastenice asociate cu tulburări neurologice sau, în cazurile grave, existența unor adevărate psihoze acute, inițial cu caracter de psihoză halucinatorie, sau a unor adevărate stări dementiale cu alterări ale conștiinței.

În multe cazuri, tulburările psihice încep cu un sindrom confabulator parafrenic (Belousova, 1957).

Aceste psihoze pot fi reversibile, sau din contra, ele progresează, sau au caracter recidivant în cursul unei recrudescente febrile (Belousova, 1957; Rojdenskaia, 1957).

În cazul instalării unei psihoze se pot asocia fenomene amnestice cu halucinații sau chiar cu sindrom halucinator paranoid.

În unele cazuri fără psihoze, în stadiul acut al bolii sînt prezente însă alterările de memorie și atenție (Fridman, 1957).

Tulburările intelectuale, uneori destul de grave, ducînd pînă la imbecilitate, pot apărea imediat după boală, la cîteva luni sau după 1—2 ani de sănătate aparentă (interval lucid). Ele se pot instala progresiv, în decurs de cîteva ani.

Evoluția bolii poate fi *acută*, *subacută* sau *cronic-progresivă*.

În cazul unei *evoluii acute*, apar de la început alterări ale conștiinței, agitație psihomotorie, delir, stări confuzionale, care regresează relativ repede sau se prelungesc și la care se adaugă simptome noi de psihoză acută schizoidă (negativism, impulsivitate, izolare totală de mediu), convulsii, mioclonii Kojevnikov, hemipareze și fenomene cerebrale.

Evoluția subacută, care poate apărea atît în formele spinale, cît și în cele cerebrale (Belman, 1960), este considerată ca o prelungire a perioadei acute.

Evoluția cronic-progresivă se caracterizează prin aceea că episodului lent îi urmează o ușoară regresie, după care se instalează treptat, în luni sau ani de zile, fenomene de poliomielită cronică sau de encefalopoliomielită cronică în care miocloniile Kojevnikov apar pe fondul unor atrofii și paralizii ale musculaturii cervicale (Belman, (1960). După Steblov (1957), în cadrul formelor cronic-progresive de encefalită de căpușă, ar exista șapte categorii de sindroame clinice: poliomielită cronică, hemipareză, sindroame ataxice, sindroame hiperkinetice, epilepsie Kojevnikov, o formă cu tulburări psihice (reacții schizofrenice, complexe depresive, fenomene amentive, stări paranoide etc.) și sindroame mixte.

Morfopatologie. Encefalita rusă de primăvară-vară se prezintă, din punct de vedere anatomopatologic, ca o encefalomielită cu participare meningiană, în care leziunile au predilecție pentru mezencefal (trunchi cerebral, cerebel și măduvă), telencefalul fiind mai puțin atins. Infecția are un caracter poliotrop, fiind atinsă substanța cenușie a trunchiului cerebral, a nucleilor bazali, cerebelului, cortexului cerebral și a măduvei spinării (segmentul cervical) (Henner și Hanzal, 1963).

Primele descrieri morfopatologice au fost făcute de Semenova-Tean-Sanskaia și Sapoval (1949), cu ocazia epidemiei din 1937. După acești autori, din punct de vedere macroscopic, în cazurile supraacute sînt prezente hemoragiile meningiene și focarele de necroză în nucleii cenușii centrali; uneori, chiar hemoragii punctiforme în coarnele anterioare ale măduvei.

Microscopic, se constată leziuni difuze în tot nevraxul, care cresc ca intensitate în scoarța cerebrală.

În măduvă, leziunile sînt maxime în segmentele cervical și dorsal. În coarnele anterioare sînt prezente o rarefacție a celulelor nervoase și alterări degenerative ale pericarionilor rămași intacti. În coarnele posterioare, cea mai mare parte a celulelor nervoase sînt distruse; ele rămîn însă relativ normale în coarnele laterale, în coloana Clarke și în substanța gelatinoasă Rolando. Celulele nervoase alterate sînt în general ratatinate, cu nucleul și citoplasma în hipercromatoză și dendritele răsucite; mai rar se observă celule în întumescență acută cu nucleul hipercrom și cromatoliză aproape totală, corpusculii cromatofili persistînd numai la periferie. Nodulii neuronofagici se găsesc relativ frecvent. Alături de acest proces de neuroliză sînt prezente abundente infiltrații perivasculare, cu elemente limfomonocitare, mai rar polinucleare și, uneori, cu plasmocite atît în substanța albă, cît și, mai ales, în cea cenușie. De asemenea, se constată focare nodulare, de diferite dimensiuni, constituite din microglie, poliblaști și polinucleare.

Leptomeningele este edemațiat, cu vasodilatație, stază și chiar trombi leucocitari. La nivelul meningelor există infiltrații celulare perivasculare, predominant în șanțul median anterior. Aceleași infiltrații perivasculare se observă și în spațiul epidural.

În bulb se constată prezența proceselor neurolitice, manifeste în olive, nucleii vagali, nucleul salivar și formația reticulată cenușie, precum și infiltrații perivasculare, cu poliblaști, mai rar cu celule plasmatică și polinucleare, cu o proliferare microglială ce difuzează și interstițial în parenchim; pe alocuri, imagini de neuronofagie.

În protuberanță se observă, pe lîngă infiltratele perivasculare, degenerări neuronale, umbre celulare, imagini de neuronofagie și mici focare nodulare, constituite din microglie, poliblaști și rar polinucleare. Se remarcă paloarea elementelor celulare din *locus coeruleus*.

Pedunculii cerebrali prezintă leziuni degenerative neuronale de diverse grade, cu ușoară dezintegrare nigrică și acumulări gliale dense, constituite mai ales din elemente microgliale, care se găsesc pe un fond de infiltrație difuză în substanța neagră, în nucleii oculomotori și în tuberculii cvadrigemeni. În cîmpul nucleilor oculomotori se observă și imagini de neuronofagie și, pe alocuri, satelitoză densă pericelular. În locul celulelor nigrice distruse apar granule de pigment de melanină.

În cerebel se constată o rarefacție a celulelor Purkinje, cu alterări degenerative ale celulelor rămase. Stratul molecular este afectat, fiind prezentă o hiperplazie glială „în tufiș”. În substanța albă a cerebelului, pe lîngă infiltrațiile vasculare, se văd focare interstițiale de microglie și elemente hematogene. În nucleii acoperișului sînt prezente și alterările degenerative celulare.

Nucleii cenușii centrali sînt de asemenea afectați; sînt prezente infiltrațiile perivasculare, alterările celulelor neuronale și hiperplazia glială difuză. În zona subependimară se observă o proliferare microglială, cu acumulări celulare perivasculare. Se remarcă mici hemoragii în jurul vaselor din pereții ventriculului III.

La nivelul scoarței cerebrale se constată discrete infiltrații perivasculare, în special în cortexul motor, și alterări ale pericarionilor, cu

hipercromatoza citoplasmei, care maschează nucleul. Mai rar se evidențiază leziuni de degenerescență acută cu cromatoliză.

În întregul cortex sînt prezenți noduli gliali (fig. 85), formați din 4—5 elemente. Focare gliale mai mari și infiltrații perivascularare se văd și în substanța albă.

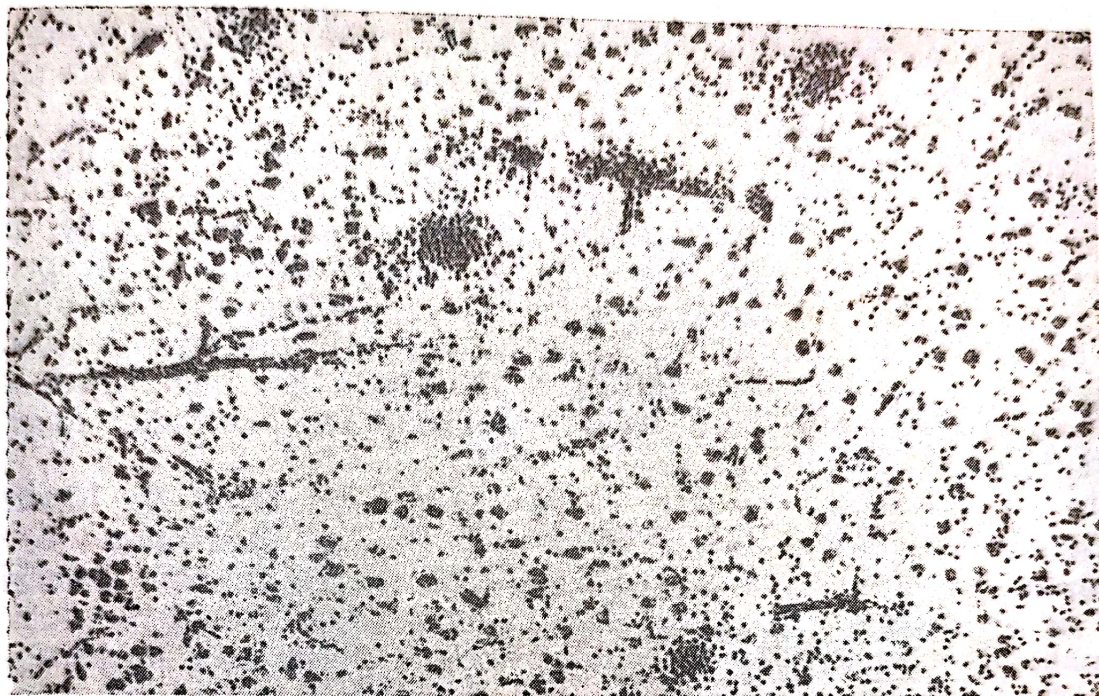


Fig. 85 — Encefalită de căpușă: cortex cerebral în care este prezentă infiltrația difuză și focală, cu formarea de noduli gliomezenchimali; infiltrat perivascular (Haymaker și colab., 1955).

Leziuni inflamatorii cu degenerări grase celulare, infiltrații interstițiale cu limfocite și poliblaști, noduli neuronofagici în ganglionii simpatici — în special în cei cervicali — și procese infiltrative interstițiale în rădăcinile și trunchiurile nervoase sînt prezente chiar în cazuri supraacute.

În cazurile cu durată de 6—7 zile și, mai ales, în cele cu sfîrșit letal la 10—11 zile de la debutul bolii, se constată extinderea procesului inflamator perivascular hematogen în tot nevraxul, cu accentuarea fenomenelor reactive gliale (în special micro- și oligodendrogliale) și cu multiplicarea astrocitelor. În acest stadiu, infiltrația perivasculară hematogenă prezintă o abundență de celule plasmactice și poliblastice.

Totodată, se observă intensificarea procesului neuronolitic, mai ales în substanța cenușie medulară, în trunchiul cerebral și cerebel; celulele neuronale rămase prezintă de asemenea alterări degenerative de diverse grade (ratatinare, hipercromatoză etc.). Sînt prezente neuronofagii în substanța cenușie din diverse regiuni și focare microgliale în parenchim. Atît în substanța cenușie, cît și în cea albă, există o proliferare accentuată a gliei.

În encefalita de căpușă tabloul morfologic este de polinevraxită sau polioencefalomielită, leziunile predominînd la nivelul măduvei, trunchiului cerebral și cerebelului, cu tendință de extindere în toate

ariile nevraxului și chiar în ganglionii spinali și simpatici (Semenova-Tean-Sanskaia și Sapoval, 1949).

În cazurile acute, leziunile sînt difuze în tot nevraxul, predominant în coarnele anterioare ale măduvei, mai puțin accentuate în punte, bulb, nucleii centrali cenușii, scoarța cerebelară și cortexul cerebral. Procesul morfologic, pe lângă exsudatele inflamatorii, se traduce în special prin leziuni degenerative și prin dispariția celulelor radiculare motorii din coarnele anterioare și, uneori, chiar a celulelor nervoase din cornul lateral și prin prezența de focare de necroză în parenchimul nervos (Robinson și Sergheeva, 1939).

Propper-Grascenkov (1940) și Savenko (1949) descriu în tabloul histologic al meningoencefalitei difuze, pe lângă infiltrațiile limfomonocitare perivasculare din parenchimul cerebral și prezența de granuloame polimorfe gliomezenchimatoase în jurul capilarelor și precapilarelor mici, focare necrotice și chiar microramolismente, de obicei în jurul vaselor, avînd uneori ca punct de plecare formațiunile granulomatoase. Sînt de asemenea prezente procesele de degenerare acută neuronală, cu constituirea de noduli neuronofazici și chiar focare de dezintegrare în substanța albă.

În formele grave, Kestner (1941) descrie, în afară de hiperemie, stază și edem, un aspect de encefalită hemoragică seroasă acută, chiar în absența proceselor proliferative. În alte cazuri autorul observă un aspect de meningită seroasă acută, cu abundente infiltrații predominant limfomonocitare, uneori cu leucocite și celule plasmatică în jurul capilarelor și al venelor. Sînt semnalate o hiperplazie macro- și microglială, cu abundență de celule în bastonaș, formarea de noduli gliali sau granuloame, în special în bulb și olivele inferioare, uneori degenerări pericarionale și chiar dispariția unor celule nervoase.

Polikovski (1940), în afara proceselor inflamatorii difuze nevraxiale, notează și prezența inflamațiilor epidurale. Unii autori (Steblov, 1956) insistă asupra leziunilor difuze inflamatorii, uneori cu hemoragii perivasculare, mai cu seamă în măduvă și bulb, cu proliferarea oligodendroglii și degenerări gliale, mai ales în substanța albă a cerebelului. S-au descris, de asemenea, prezența unor leziuni ale celulelor piramidale din cortexul cerebral și distrucția celulelor Purkinje.

Panov și Jurkievici-Konstantinova notează, la unele cazuri, prezența de incluzii intranucleare în celulele din cornul lui Ammon.

În formele subacută și cronică, sînt prezente leziunile vasculare exsudative și alterările degenerative ale celulelor nervoase (degenerescență spongioasă). După Bednar (1955), care a studiat aceste forme de boală, distribuția topografică a leziunilor nu diferă cu aproape nimic de forma acută; alți autori (Drăgănescu și colab., 1963) constată însă prezența acestor alterări și în rădăcinile motorii spinale (fig. 86). În unele forme cronice, cu o evoluție de 6 luni pînă la 11 ani, care se termină letal cu un proces infecțios, prezența leziunilor inflamatorii noi este absentă; în altele, însă, se remarcă în tot nevraxul intense perivascularite recente (Kanter, 1949). În forma de scleroză laterală amiotrofică, în general subacută și atipică, sînt caracteristice leziunile degenerative ale neuronilor și prezența reacției inflamatorii hematogene și gliale (Drăgănescu și colab., 1965). Celulele nervoase, în special cele

Fig. 86 — Polioencefalomielită subacută: noduli neuronofagici în cornul anterior al măduvei cervicale (St. Drăgănescu și N. Drăgănescu, 1963).



din trunchiul cerebral (nucleii nervilor oculomotori, masticatori și ai hipoglosului) și cele din coarnele anterioare ale măduvei cervico-dorsale (fig. 87), prezintă alterări caracterizate prin reducerea de volum a celulelor, tigroliză, localizarea excentrică a nucleului și hiperchromatofilia acestora din urmă și a prelungirilor lor dendritice; unele celule prezintă însă aspecte de „umbre celulare”. Modificări inflamatorii hematogene de tipul infiltrațiilor perivascularare limfocitare sînt prezente în nucleii nervilor cranieni din trunchiul cerebral (fig. 88) și în nucleul dințat din cerebel. Reacțiile inflamatorii gliale, traduse prin apariția zonelor de hiperplazie microglială — uneori difuză, iar alteori cu tendință la formarea focarelor cu caracter nodular (fig. 89) — sînt localizate în substanța cenușie din jurul apeductului și în nucleii cenușii ai trunchiului cerebral.

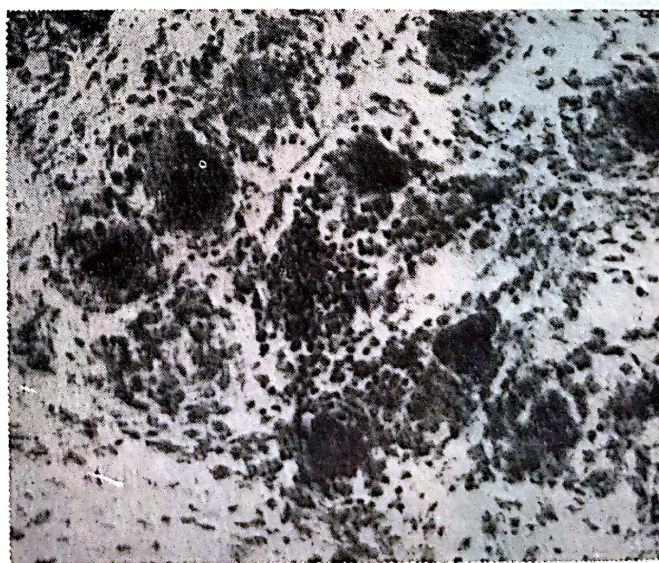


Fig. 87 — Același caz: procese infiltrative și noduli neuronofagici în ganglionul spinal.



Fig. 88 — Polioencefalomielită sub-
acută: infiltrat perivascular, cu mono-
nucleare în proximitatea planșeului
bulbar.



Fig. 89 — Același caz: focare nodulare
cu celule mononucleare și gliale în
nucleul Goll.

3.1.2.1.2. MENINGOENCEFALITA BIFAZICĂ

Este o formă de encefalită transmisă fie direct prin mușcătura de căpușă *Ixodes ricinus* sau *I. persulcatus*, fie prin consum de lapte crud de la caprele infectate. A fost descrisă în 1947 de Smorodințev și Davidenkov și apoi Smorodințev și colab. (1954) și Davidenkov și colab. (1957) (1959) și studiată, virusologic, de Smorodințev și Ciumakov și colab. (1954) și, clinic și epidemiologic, de Davidenkova-Kulkova și Irbt (1956).

A fost denumită „forma atipică de encefalită de căpușă” sau „forma specifică a meningoencefalitei virotice de căpușă”, apoi „meningoencefalită virotică în două puseuri” sau „meningoencefalită bifazică”, denumire cunoscută astăzi în literatură. În 1956, Vapțarov și colab. (1956) o semnalează și o descriu ca meningoencefalită recurentă în R. P. Bulgaria. Această formă a fost observată în 1951 în R. S. Cehoslovacă, în R. S. F. Iugoslavia (Bedjanič și colab., 1955), în R. P. Ungară (Juba, 1954), în Austria (Grinschgl, 1955) și în R. S. România (Miskolczy și colab, 1958).

Simptomatologie. Simptomatologia, evoluția și prognosticul bolii, după opinia lui Smorodințev (1958), sînt identice în meningoencefalita bifazică transmisă direct prin mușcătura de căpușă și cea transmisă pe cale alimentară.

Meningoencefalita bifazică evoluează în două puseuri febrile. Primul durează 2—8 zile (în medie 5—6 zile) și se caracterizează printr-o stare de astenie generală, cefalee, amețeli, greață, vărsături, mai rar fenomene meningiene și cerebrale. După aceasta urmează o perioadă de sănătate aparentă, cu apirexie, care durează aproximativ 7 zile, iar

apoi al doilea puseu febril, cu ascensiune termică pînă la 38—40°, care persistă 7—10 zile. În acest stadiu, în afară de simptomele de infecție generală cu frisoane, adinamie, mialgii, tulburări de somn, cefalee intensă, care determină pe bolnav să evite orice mișcare a capului și chiar a globilor oculari, apar simptome meningiene și fenomene cerebrale. Simptomele meningiene sînt de obicei ușoare, întotdeauna cu rigiditatea cefei; se remarcă însă o fotofobie intensă, hipersensibilitate la cele mai mici zgomote, hiperestezie tactilă. Modificările LCR sînt moderate: de obicei o limfocitoză de 20—50 de elemente/mm³ și globulinele ușor crescute. Vapțarov și colab. găsesc la 17 din 18 bolnavi o limfocitoză rahidiană între 18 și 123 de elemente/mm³, cu albumina aproape nemodificată. Uneori, lichidul face vâl.

Se mai pot constata hepato-splenomegalie, fenomene de toxemie, tahicardie, hipotensiune arterială etc. Pe acest fond apar la mai mult de jumătate dintre bolnavi fenomene encefalitice, în general puțin intense. Vapțarov, în cazurile sale, vorbește de o „microsimptomatologie encefalitică“, care a fost descrisă de Davidenkov și colab. Este vorba relativ frecvent de un hemisindrom piramidal frust, de tulburări cerebeloase, de obicei din seria neocerebeloasă (tremurătură intențională, asiner-gie, mai rar tulburări statice cu mers cerebelos). Asociat sau independent se observă și fenomene vestibulare, cu vertij intens, excepțional fenomene talamice sau crize epileptiforme, niciodată epilepsie Kojevnikov.

La o parte din cazurile de meningoencefalită bifazică se întîlnesc diverse fenomene oculare (anizocorie, mioză, deficit de convergență, diplopie, ptoză palpebrală și uneori sindromul Claude Bernard-Horner). Concomitent se observă tulburări vegetative variate (transpirații profuze, cîteodată uscăciunea pielii, sialoree etc.). Apar frecvent fenomene radiculonevritice la nivelul extremităților, asociate uneori cu atingerea nervului facial, sau chiar nevrită optică sau auditivă. În aceste cazuri se constată dureri spontane și la presiunea maselor musculare sau la elongația nervului sciatic, scăderea sau chiar pierderea reflexelor tendinoase. Fenomenele radiculonevritice nu se însoțesc de paralizii atroifice ale extremităților atinse, cum există în forma de encefalită transmisă direct prin mușcătura de căpușă.

În cursul primului episod febril se observă o leucopenie cu limfocitoză, pe cînd în al doilea puseu febril se poate găsi o leucocitoză. Viteza de sedimentare este crescută și se poate menține astfel un timp mai îndelungat.

Evoluția meningoencefalitei bifazice este în general favorabilă. În foarte multe cazuri bolnavii rămîn un timp îndelungat cu o stare astenică și chiar cu fenomene de nevroză astenică tenace (Davidenkov și colab., 1954). La aceștia s-au observat persistența cefaleei, amețeli, oboseală fizică, scăderea facultăților mnezice, irascibilitate. În unele cazuri persistă tulburările de somn, cu insomnie nocturnă și uneori somnolență diurnă, chiar cu tendință la apariția unui sindrom de narcolepsie. Fenomenele neurologice de focar se șterg de obicei treptat.

Morfopatologie. Dat fiind caracterul său relativ benign, substratul morfopatologic al meningoencefalitei bifazice prin consum de lapte este puțin cunoscut. Jabotinski și Sviatuhina (1954) au totuși posibi-

litatea de a studia un caz letal, la care în timpul vieții s-a instalat o tetraplegie cu tulburări respiratorii. Cu ocazia acestui studiu s-a evidențiat un tablou de meningoencefalită cu alterări de tip poliomieltic în coarnele anterioare ale măduvei, mai ales în regiunea cervicală, ca și în forma paralică a meningoencefalitei transmise prin mușcătura de căpușă.

3.1.2.1.3. MENINGOENCEFALITA CENTRAL-EUROPEANĂ

În iulie 1953, Vesenjak-Zmijanač și colab. (1955), Pond și Russ (1955), Kmet și colab. (1955) și Bedjanič și colab. (1955) izolează virusul encefalitei de căpușă din sânge de la bolnavi cu meningită aseptică, apărută sub formă de epidemie în Iugoslavia.

Concomitent, Grinschgl și Richling (1956) studiază o formă epidemică de encefalomielită, apărută în Austria, în districtul federal din Stiria, nu departe de focarul din Iugoslavia. Primele îmbolnăviri au apărut în aprilie-mai 1953, atingând un maximum în luna iulie și persistând pînă la sfîrșitul lunii noiembrie. Verlinde și colab. (1955) izolează din substanța cerebrală a unui caz cu o formă bulbo-spinală letală un virus de căpușă, identic cu cel izolat de Vesenjak și colab. în Iugoslavia.

Prezența encefalitei prin virus de căpușă în Ungaria a fost sugerată începînd din 1947 (Juba și Udvardy, 1947; Gyergyai și Kamaras, 1953; Juba, 1953, 1955; Abraham, 1955; Környey, 1964), prima izolare de virus fiind posibilă în 1952 de la căpușa *Ixodes ricinus* (Fornosi și Molnar, 1954; Sztankayne și colab., 1955), iar recent (1966—1972), cu ocazia unei colaborări între experții cehoslovaci și maghiari, s-au izolat alte 13 tulpini: 11 de la *Ixodes ricinus* și două de la mamiferele mici (Molnar și colab., 1976).

În R. P. Ungară, din datele aduse de Juba (1954), infecția prin virus de căpușă îmbracă aspecte de meningită, meningoencefalită, poliomielită și de gripă. După acest autor, encefalita prin mușcătură de căpușă apărută în Ungaria este foarte apropiată clinic de cea din U.R.S.S.

Cu excepția formelor meningiene, cu evoluție favorabilă și vindecare fără sechele, în formele meningoencefalitice se remarcă fenomene reziduale (hiporeflexie tendinoasă, paloare papilară, alterări psihice, schimbarea personalității), iar în formele poliomielitice, o ameliorare a tulburărilor, cu atonii (Juba). Dintre cazurile urmărite de Molnar și colab. (1975) în perioada 1966—1972, 1/3 reprezentau forme meningiene, iar restul encefalită cu evoluție clinică bifazică (febră și simptome asemănătoare gripei urmate de cea de-a doua fază, cu manifestări neurologice); cu excepția cîtorva cazuri, evoluția bolii a fost favorabilă (numai în 6% din cazurile de encefalită fiind observată paralizia musculaturii scapulo-humerale).

Cît privește meningoencefalita biondulantă semnalată în R. P. Bulgaria, doar în cîteva cazuri s-a observat persistența tulburărilor cerebrale, restul vindecîndu-se fără sechele (Vapțarov și Spasov, 1960).

Simptomatologie. Meningoencefalita central-europeană, ca și encefalita rusă de primăvară-vară, apare în lunile aprilie-mai, atingînd un maximum în luna iulie, și persistă pînă la sfîrșitul lunii noiembrie.

Din datele lui Grinschgl și Richling densitatea morbidității este mult mai mare în regiunile rurale, decât în cele urbane. S-a constatat că 81% dintre bolnavi locuiau la țară, iar restul frecventau localități rurale (pescuit, vânătoare, grădinărit). Este mult mai rară la copii: ea apare cel mai frecvent în a doua și a treia decadă de vîrstă (48%), atît în forma paralică, cît și în cea encefalitică. Deși după 30 de ani morbiditatea bolii este scăzută, s-au semnalat însă și cazuri pînă la vîrsta de 70—80 de ani. Boala se observă mai mult la bărbați decît la femei și în special la lucrătorii agricoli, forestieri și muncitorii manuali. Mortalitatea variază după forma clinică.

Boala are o evoluție bifazică, cu o perioadă prodromală de 2—8 zile cu aparență gripală, uneori cu tulburări intestinale. După 8—10 zile de reversiune începe a doua fază, prin invadarea sistemului nervos de către virus. În timpul epidemiei apărute în districtul federal din Stiria, s-au observat frecvent cazuri care prezentau numai simptome gripale, cu LCR normal și fără manifestări din partea sistemului nervos.

Grinschgl (1955) diferențiază următoarele forme:

1. Forme meningiene.
2. Forme paralitice.
3. Forme encefalitice.

Formele paralitice și encefalitice sînt cele mai grave.

Formele meningiene se traduc printr-un sindrom meningitic cu modificări ale LCR, fără alte simptome neurologice. Grinschgl le denumește „forme aparetice”. Uneori, se constată o leucocitoză de 100—200 de elemente/mm³ (predominant limfocite), excepțional o pleiocitoză de 15 000 de elemente/mm³, uneori însă numai 7—15 elemente/mm³, cu o ușoară creștere a proteinelor. Pleiocitoza cedează în timp, uneori în 4—7 săptămîni, persistînd cîteodată mai multă vreme o disociație albumino-citologică.

Există însă și „forme meningiene preparalitice”. În aceste forme (cu denumire destul de improprie) s-au semnalat ușoare pareze trecătoare, dureri musculare și scăderea reflexelor osteotendinoase.

Formele paralitice cuprind forme spinale paralitice, forme bulbo-spinale și ascendente și forme radiculonevritice sau radiculomielitice.

În formele spinale, paralizia atinge unul sau mai multe membre, cu sau fără prinderea trunchiului cerebral, de obicei însă fără paralizii de nervi cranieni, cu aspecte simptomatice de poliomielită, adică pareze sau paralizii flasce, precedate de dureri regionale, cu fenomene vegetative nete, rareori și fenomene meningiene. Uneori paraliziiile se instalează lent, prinzînd succesiv diverse segmente. Rareori se observă o regresie în 3—4 săptămîni, de cele mai multe ori mușchii paralizați prezentînd atrofii importante. Este caracteristică localizarea poliomielitice în segmentul proximal (umăr și braț) al extremităților superioare, bilateral, și excepțional la trunchi și membrele inferioare.

În formele bulbo-spinale și ascendente, care sînt de gravitate maximă, după un debut poliomielitice spinal, apar paralizii de nervi cranieni (perechile a III-a și a VI-a, mai rar a IX-a, a X-a și a XI-a). În cazurile grave, LCR prezintă 150—500 de elemente/mm³. Sfirșitul

letal apare în 48 de ore pînă la 5—6 zile, în general precedat de fenomene encefalitice anoxice. S-au descris și unele forme bulbare sau bulbo-pontine, destul de localizate, urmate de vindecare.

În afară de aceste forme, se întîlnesc cazuri de poliradiculonevrită, unele cu mielită transversă, cu sfîrșit letal.

Formele encefalitice se traduc prin hiperpirexie, tulburări psihotice în stadiul meningitic (confuzie, dezorientare, atitudini paranoide, agitație etc.). La unele cazuri apar paralizii de nervi cranieni, uneori ușoară ataxie cerebeloasă și, excepțional, fenomene coreiforme, tremor, nistagmus și chiar epilepsie. În general, boala evoluează favorabil.

Morfopatologie. În cazurile de encefalită apărute în Austria, în districtul federal din Stiria, leziunile au aspect poliomieltic, în special în măduva cervicală și mai puțin în cea lombară, cu noduli neuronofagici și citoliză, în diverse stadii, a celulelor radiculare motorii. Adeseori, se remarcă prezența de necroze, cu mici noduli neuronofagici și în coarnele posterioare. În bulb și în restul trunchiului cerebral, ca și în diencefal și scoarța cerebrală, se observă procese perivascularare limfocitare la nivelul venulelor. Ca o particularitate, în această encefalită se constată atingerea gravă a celulelor Purkinje (alterări variate și chiar necroze totale, cu arii de dispariție celulară). Uneori, în substanța albă din cerebel, precum și în zonele de dispariție a celulelor Purkinje sînt prezente leziuni de perivascularită și ușoară reacție glială (Seitelberger).

În alte cazuri aspectul morfologic este însă apropiat de cel al panencefalitei Pette-Döring. Ca o exemplificare redăm cazul prezentat de Reisinger cu ocazia simpozionului asupra encefalitelor actuale, ținut la Bruxelles în 1959, în care leziunile constau dintr-o ușoară infiltrație în meningele spinal, noduli neuronofagici mici și rari în coarnele anterioare și posterioare (deci deosebiți ca mărime și localizare de cei din poliomieltita anterioară acută), infiltrații perivascularare limfoplasmocitare și chiar cu polinucleare și plaje mari de proliferare difuză glială. În substanța reticulată bulbară se găsesc procese de perivascularită, cu infiltrație glială intensă și în focare, și chiar noduli neuronofagici. În hipotalamus, pe lîngă prezența rarelor focare nodulare, se observă o abundentă infiltrație perivasculară cu plasmocite, în cerebel — rarefacția celulelor Purkinje și chiar neuroliză. În cortexul cerebral apar mici reacții inflamatorii în substanța cenușie, iar în substanța albă subcorticală și chiar în ultimul strat cortical, noduli gliali.

3.1.2.1.4. ENCEFALITA CEHOSLOVACĂ DE CĂPUȘĂ

În Cehoslovacia primele cazuri de encefalită de căpușă au fost descrise, în 1948, sub forma unei epidemii locale în districtul păduros Beroun (Erhart, 1953). În cursul acestei epidemii, Gallia și colab. (1949) izolează virusul care, prin teste de laborator, s-a dovedit a fi foarte apropiat de acela al encefalitei ruse de primăvară-vară. Virusul este apoi din nou izolat cu ocazia izbucnirii unei noi epidemii de encefalită într-o regiune păduroasă din districtul Vyskov (Krejci, 1949).

Cazuri de encefalită de căpușă au fost apoi semnalate în toate regiunile Cehoslovaciei, dar mai ales în districtele cu păduri de foioase sau mixte, și se demonstrează că virusul este transmis la om prin înțepătura căpușei *Ixodes ricinus* (Raska și Bardos, 1954), prin simpla strivire între degete a căpușelor recoltate de la ciini sau, la unele persoane, prin consumul de alimente care fuseseră murdărite de căpușele zdrobite (Blaskovici, 1951; Hanzal, 1953; 1954).

Simptomatologie. Encefalita cehoslovacă de căpușă, ca și cea din U.R.S.S., se prezintă sub două aspecte: encefalita transmisă direct prin înțepătura de căpușă și encefalita transmisă prin consumul de lapte de la animalele infectate (Henner și Hanzel, 1957).

Encefalita transmisă direct prin înțepătura de căpușă are o perioadă de incubatie între 7 și 14 zile (Henner și Hanzal, 1957; 1963; Libikova, 1961), în unele cazuri între 3 și 21 (Jezek, 1966).

În 75% din cazuri boala are evoluție bifazică. În rest, ea evoluează fie sub formă abortivă, fie sub formă gravă, fără nici un interval de remisiune.

Într-o primă fază, care corespunde viremiei, se observă fenomene de aspect gripal, fatigabilitate, febră (38—39°), inapetență, cefalee, stare de rău general, uneori semne meningiene și relativ frecvente tulburări gastrointestinale. Această fază ține 4—6 zile, maximum 14 zile. Cîteodată boala ia sfîrșit clinic trecător, însă persistă o stare de astenie marcată. Cînd boala se reduce numai la această formă, nu se găsesc modificări în LCR. În general, însă, infecția nu se limitează la atît, ci în forma bifazic-febrilă, după un interval de cîteva zile, se instalează al doilea episod de boală, cu o mare ascensiune termică (40°), cu fenomene meningiene și simptome encefalitice, fără localizări de focar. În această fază se observă modificări lichidiene. Într-un număr de cazuri, boala se poate reduce la o simplă formă meningiană reversibilă, dar cu anomalii de EEG. Mai frecvent însă se instalează sau o *formă encefalitică*, sau una *encefalomielitică*.

Forma encefalitică se traduce prin febră ridicată, cefalee intensă, alterarea conștienței, delir, halucinații vizuale și acustice, uneori cu hipersomnie sau crize de epilepsie jacksoniană, rar hemipareze, afazie. Mai frecvent, se instalează stări psihotice.

S-a observat și apariția unor complexe extrapiramidale, mai ales în convalescență (hipomimie, rigiditate, reflexe de posturi accentuate și, uneori, o tremurătură statică), a unui sindrom cerebelos, în special de tip neocerebelos (hipermetrie, adiadocokinezie etc.), realizînd aspecte similare celor din encefalita scoțiană, din encefalita austriacă și din encefalita verno-estivală rusă.

Participarea trunchiului cerebral este frecvent întîlnită, în special simultan cu atingerea nervilor cranieni și, mai ales, a perechilor a III-a, a VI-a și a VII-a, mai puțin a perechilor a IX-a și a XII-a. Uneori, prin extinderea procesului inflamator la mezencefal, apar halucinații de tip penduncular, microzoopsii, fără participare emotivă etc. Deși nu în mod constant, sistemul cohleo-vestibular este și el destul de des afectat.

Staza papilară și mai rar hiposmia sînt, de asemenea, întîlnite la unele din cazuri.

Forma encefalomielitică se traduce prin pareze flasce de neuron motor periferic, datorită atingerii coarnelor anterioare ale măduvei superioare, mai rar ale măduvei lombare, pareze și atrofii ale musculaturii cefei. Relativ frecvent apare semnul Claude Bernard-Horner (Șutu și colab., 1961; Drăgănescu, 1970). Fenomenele paretice se însoțesc în genere de abolirea reflexelor osteotendinoase: areflexie rotuliană (atingerea măduvei lombare la nivelul lui L_3-L_4), cu păstrarea, în general, a reflexelor ahiliene. Proporția paraliziiilor la membrele inferioare este de obicei scăzută; ele sînt de obicei de tip proximal. La unii bolnavi se remarcă o agravare progresivă a atrofiilor musculare. Ca tulburări senzitive se notează dureri, în general trecătoare, cu caracter variat, uneori de tip radicular lancinant, exacerbate la efortul de tuse și strănut. Uneori, ele iau caracter de tip cauzalgic, alteori însă de hipoestezii. Reflexele abdominale sînt afectate în jumătate din numărul cazurilor. Nu s-a observat decît rareori disurie sau retenție de urină în faza acută a bolii.

În această formă poliomielitice nu lipsesc simptomele encefalitice.

Electroencefalograma, efectuată în stadiul subacut, evidențiază frecvent o activitate de unde *delta* și *theta* paroxistice. LCR, în stadiul viremic și în intervalul de liniște care-i urmează, este normal. În cursul fazei a doua se găsește o pleiocitoză limfocitară (de la cîteva zeci la cîteva sute/mm³, cu 50% polinucleare), cu o ușoară disociație albumino-citologică. Glicorahia și clorurorahia sînt normale (diagnostic diferențial cu meningita tuberculoasă). În cursul evoluției bolii, chiar după cîteva zile, leucocitele în LCR scad, apar plasmocitele și cresc globulinele și se ivește o hiperalbuminoză. Modificarea tabloului lichidian variază în funcție de agravarea sau ameliorarea bolii; în cursul infecției poliomielitice nu se observă o normalizare rapidă a sa.

Evoluția bolii este ușoară la copiii mici și severă la adolescenți (Kroo și Makova, 1955).

Prognosticul este în general destul de favorabil în această encefalită. În forma viremică pură, evoluția este ușoară; în celelalte forme, uneori, evoluția este ușoară; alteori, în formele mai grave, convalescența este îndelungată și însoțită de fenomene pseudonevrotice. În forma encefalomielitice s-au semnalat paralizii, care în unele cazuri au dus la invaliditate parțială, cu atrofii musculare considerabile în teritoriul segmentelor atinse.

Encefalita transmisă prin consum de lapte (encefalita de Roznava) a fost studiată clinic de Cernacek, Hanzal, Henner și Hympan.

Boala cuprinde de obicei un grup de persoane sau mai mulți membri ai unei familii. Are o perioadă de incubație de 10—14 zile și un debut cu caracter gripal. Anchetele epidemiologice au stabilit lipsa unui contact cu căpușele, însă toți bolnavii au recunoscut consumul de lapte ce provenea de la o lăptărie unde se adăugase la laptele de vacă pasteurizat lapte de capră nepasteurizat.

Simptomatologie. Tabloul clinic este apropiat de cel al encefalitei transmise prin mușcătură de căușă. Infecția se manifestă la unii bolnavi numai printr-o fază viremică cu cefalee, stare ușor febrilă, rău general, tulburări gastrointestinale, catar al căilor respiratorii și fără modificări lichidiene. În alte cazuri, boala are un caracter difazic: după

un prim episod, analog fazei viremice a primului grup, urmează o perioadă de câteva zile (în medie 7—8 zile) de vindecare aparentă, iar ulterior o revenire a febrei, cu fenomene de meningoencefalită, analoge celor observate în stadiul al doilea al encefalitei prin mușcătură de căpușă. S-au semnalat astfel cefalee, vărsături, hipersomnie (cu caracter macroleptic), uneori inversiunea stării somn-veghe, alterare frecventă a conștiinței. Neurologic, sînt notate nevrită optică, moderată stază papilară, frecvent oftalmoplegie (în special paralizia perechii a III-a și în genere incompletă), cu anizocorie și discretă scădere a reflexului fotogeminale, fenomene iritative cohleo-vestibulare, disfagii fugace sau disartrii de tip bulbar. Prezența simptomelor extrapiramidale și în special a unui sindrom hipertonic-hipokinetice, iar uneori a fenomenelor cerebeloase din seria neocerebeloasă, este de asemenea semnalată.

Nu se constată fenomene topice corticale și nici o simptomatologie spinală. În majoritatea cazurilor, LCR prezintă o hiperalbuminoză și pleocitoză relativ persistentă.

Evoluția bolii este favorabilă în toate cazurile, niciodată cu sfîrșit letal. În formele ușoare se pot întîlni simptome reziduale minime. În formele mai grave, evoluția are o durată mai prelungită. S-au descris, însă în procent scăzut, tulburări nevrotice variate, mici fenomene paretice oculare, pareză facială de tip central, discrete fenomene piramidale și extrapiramidale.

Electroencefalografic, la unii dintre bolnavi s-au decelat alterări nete și în special prezența undelor *theta* și *subtheta*, vizibile în toate derivațiile, dar mai accentuate în regiunea bifrontală; la unii bolnavi s-a descris apariția unei activități rapide cu ritm *beta*.

Morfopatologie. La examenul anatomic se constată un caracter lezional de panencefalită, cu predominanță polionevraxitică. Procesele inflamatorii sînt prezente în scoarța cerebrală, în cerebel și în trunchiul cerebral, mai puțin în nucleii cenușii ai bazei, în hipotalamus și în oliva inferioară. În măduva cervicală sînt semnalate leziuni de aspect poliomieltic, cu neuronofagie și pseudoneuronofagie, greu de diferențiat de poliomielita Heine-Medin (Bednar, 1955).

Ecologie. Encefalita prin virus de căpușă a fost semnalată în regiunile păduroase, în special în pădurile de brad și foioase, unde există habitatul vectorului ixodid. Virusul se menține în natură printr-o perpetuă circulație a sa între vectorul ixodid și gazda vertebrată (Pavlovski, 1944), omul fiind numai o legătură accidentală în circulația virusului.

Pentru ca virusul să fie transmis omului, gazda vertebrată trebuie să fie infectată, iar vectorul ce vine în contact cu ea să prefere sîngele ei. Gazda vertebrată (rezervorul de virus) ce oferă sîngele ixodidului este reprezentată de animalele domestice sau sălbatice și de păsările sălbatice.

Vector. Transmiterea virusului la om se face prin intermediul căpușelor *Ixodes persulcatus* (encefalita rusă de primăvară-vară) și *Ixodes ricinus* (encefalita europeană de căpușă).

Căpușele *Haemaphysalis inermis*, de la care s-a izolat virusul (Gresikova și Nosek, 1966), pot fi de asemenea considerate ca vector principal al virusului encefalitei de căpușă în sudul Europei, transmiterea lui

de către acest vector fiind similară cu cea a căpușei *Ixodes ricinus* (Kozuch și colab. 1966). De asemenea, un rol important de vector în unele regiuni de stepă, precum și în Cehoslovacia i-a fost atribuit și căpușei *Dermacentor marginatus*.

Rezervor. Rozătoarele mici sălbatice (*Apodemus flavicollis*, *A. sylvaticus* și *Mus musculus*) au un rol important în circuitul virusului în natură, izbucnirea unei epidemii de encefalită de căpușă fiind legată de prezența și frecvența vectorului, care este totdeauna precedată de o creștere a numărului de rozătoare sălbatice (Hanzal și Henner, 1954; Pretzmann și colab., 1964).

Izolarea virusului de la *Sorex araneus*, cât și datele de laborator demonstrează rolul său ca rezervor de virus în focarul natural (Kozuch și colab., 1967).

După Kozuch și colab. (1967), rozătoarele mici, și în special *Pitymus subteranus* și ariciul, sînt rezervoare importante ale virusului în focarul natural.

S-a constatat că în anii în care rozătoarele mici au o densitate scăzută, cîrțița (*Talpa europaea*) este o gazdă importantă pentru căpușele în stadiul imatur, ceea ce i-a determinat pe unii autori să considere că în focarul natural ea poate infecta în perioada viremică larvele și nimfele de *Ixodes ricinus*, care, ajunse la maturitate, pot transmite virusul altor mamifere-rezervor.

S-a demonstrat, de asemenea, existența unei relații între păsări și encefalita de căpușă (Moskvin, 1940; Zakorkina, 1959; Sotnikova și Soldatov, 1962; Morozov, 1962) și între bovine și caprine și aceasta (Grešiková, 1958; Grešiková și Stykova, 1957; Tongeren, 1955).

Căpușa *Ixodes persulcatus* preferă, în stadiul larvar, sîngele rozătoarelor mici, în stadiul de nimfă pe acela al animalelor mari și în stadiul de căpușă adultă, pe acela al animalelor domestice și al omului. Agresiunea căpușelor față de om are loc la începutul lunii mai, fiind favorizată de condițiile climaterice (temperatura medie de 10—20°).

Acolo unde există căpușa *Ixodes ricinus*, boala începe în luna mai, se menține în cursul lunilor iunie-august și sfîrșește la începutul lunii octombrie. Ciclul de dezvoltare a căpușei (ou→larvă→nimfă→căpușă adultă) durează 3 ani, timp în care căpușa își schimbă gazda de 3 ori. Niciodată căpușa nu se va infecta de la om, singurul mijloc de a se infecta fiind numai hrănirea cu sînge de la gazda vertebrată în perioada de viremie a acesteia, care durează în medie 2—3 săptămîni.

În meningoencefalita bifazică, care face parte din grupul bolilor infecțioase cu focar natural, virusul poate fi transmis atît prin mușcătura agentului vector, cât și prin consumul de lapte de la caprele infectate pe cale naturală de către căpușele cu care vin în contact.

Factorul alimentar (lapte crud de capră) în transmiterea acestei encefalite a fost dovedit de către Stilbens (1952) și Smorodințev și colab. (1953).

Virusul se multiplică în glanda mamară (capre, oi, vaci) și se elimină prin lapte, iar omul se poate infecta prin consum de lapte nefiert (van Tongeren, 1955). Excreția virusului prin lapte a fost dovedită și experimental (Ilyenko, 1957; van Tongeren, 1955; Blaskoviči și Grešiková, 1959; Grešiková, 1958).

Dat fiind faptul că virusul encefalitei de căpușă este prezent și în produsele lactate (unt, smântână) iar titrul său infectant se menține neschimbat un interval de timp destul de lung, trebuie luată în considerare și posibilitatea transmiterii virusului la om prin consumul acestor produse lactate, mai ales când mușcătura agentului hematofag nu poate fi demonstrată.

Tratament. În encefalita prin virus de căpușă tratamentul este igienico-dietetic și simptomatic. Pe lângă tratamentul complicațiilor secundare, se va da o atenție deosebită fenomenelor de edem cerebral ce pot apărea în faza acută, folosindu-se mijloacele de reducere a hipertensiunii intracraniene; puncțiile lombare repetate și administrarea soluțiilor hipertotonice sînt indicate. În manifestările hiperkinetice și în special în crizele Kojevnikov sînt indicate neurolepticele și, în special, derivatele clorpromazinice.

Un tratament specific, etiologic, nu este încă pus la punct. S-au obținut unele rezultate bune, prin aplicarea unei seroterapii specifice în encefalita de căpușă (Rojaeva, 1957; Steblov, 1957; Dubov, 1958), și acestea numai cînd serul se administrează în primele zile de boală.

Andjaparidze (1957) și Rodin (1957) întrebuintează în tratamentul curativ imunoglobuline specifice.

Recent, Glukhov și colab. (1976) utilizează RNA-za la 246 de bolnavi, cu rezultate net mai bune decît imunoglobulinele. Targetsurile celor două tratamente sînt diferite: imunoglobulina interacționează cu proteinele virale și, deci, neutralizează virusul în afara celulei, în timp ce RNA-za acționează asupra ARN viral, cînd virusul se multiplică în celulă, și asupra ARN viral extracelular.

3.1.2.2. ENCEFALITA CU VIRUS LOUPING-ILL

Etiologia bolii Louping-ill a fost stabilită de Pool și colab. (1930), care izolează virusul din creierul și măduva de oaie. Ulterior, Edward (1948) și Brewis și colab. (1949) descoperă virusul în sînge și LCR la om.

Simptomatologie. La om se cunosc doar cîteva cazuri de infecție de laborator, în general benigne, care s-au manifestat mai rar cu o simptomatologie asemănătoare gripei și mai frecvent ca o meningoencefalită (Rivers și Schwentker, 1934; Edward, 1948; Cooper și colab., 1964).

În natură, Glazunov și Popova (1946), Brewis și colab. (1949) și Davison și colab. (1948) au semnalat cazuri umane de encefalită scoțiană. Lawson și colab. (1949) descriu infecții cu virusul Louping-ill la lucrătorii din abator. Boala se traduce printr-o meningoencefalită cu evoluție bifazică, prima fază fiind asemănătoare gripei, după care se instalează meningoencefalita tradusă clinic prin febră, astenie și cefalee, iar apoi tremurături, ataxie, pareze de nervi cranieni, edem papilar și diverse grade de obnubilare a conștiinței; simptomele meningiene sînt în general prezente, în LCR constatîndu-se o pleiocitoză relativ crescută (50—500 de elemente limfocitare/mm³).

Evoluția este în general bună, cazurile letale și fenomenele reziduale fiind foarte rar semnalate.

Ecologie. Vectorul virusului în natură este căpușa *Ixodes ricinus* (McLeod și Gordon, 1932). După opinia lui Dunn (1960), cerbul (*Cervus elaphus*), parazitat în mod obișnuit de căpușa *Ixodes ricinus*, poate constitui în Scoția o gazdă a virusului.

3.1.2.3. ENCEFALITA CU VIRUS WEST-NIL

Virusul a fost izolat pentru prima oară de către Smithburn și colab. (1940) în Uganda, districtul West-Nil, din sângele unui bolnav febril.

Simptomatologie. După o perioadă de incubație de 3—6 zile de la mușcătura țânțarului, apare un sindrom infecțios acut, asemănător bolii Dengă (Bernkof și colab., 1953; Goldblum și colab., 1954; Marberg și colab., 1956).

Boala, de obicei cu un debut brusc, se caracterizează prin febră, cefalee puternică, poliadenopatii, erupție masculopapuloasă localizată în special pe trunchi. Erupția nu este pruriginoasă și nu este urmată de descuamări. Sînt prezente mialgiile, durerile oculare, congestia feței, a conjunctivelor și a faringelui și tulburările digestive (greață, vărsături și diaree). Au fost descrise însă cazuri în care erau prezente numai artralgiile (McIntosh și colab., 1964), sau numai febra (Taylor și colab., 1966), sau numai o viremie fără vreo simptomatologie clinică (Melnick și colab., 1951).

Evoluție. Boala evoluează favorabil în 3—5 zile, uneori chiar în 12 zile de la debut.

Participarea meningoencefalitică este foarte rară. Au fost însă descrise meningite și meningoencefalite, în special la vîrstnici (Altman și colab., 1959; Goldblum și Clob, 1954; Marberg și colab., 1956; Pruzanski și Altman, 1962; Spigland și colab., 1958; Drăgănescu și colab., 1978), ele fiind chiar în proporție de 25% din totalul îmbolnăvirilor, cu 8% decese.

După Williams și colab. (1964), aceste fenomene neurologice sînt foarte rare în Uganda, unde îmbolnăvirile ating de predilecție copiii, care de cele mai multe ori fac o boală inaparentă, urmată de apariția în sânge a anticorpilor.

Encefalita de West-Nil a fost observată și la indivizi voluntari infectați experimental (Southam și Moon, 1954).

Ecologie. Se consideră că vectorul virusului West-Nil este țânțarul *Culex univittatus*; el ia virusul de la păsări și-l transmite omului (ciclul secundar) și animalelor domestice.

Păsările reprezintă, probabil, gazda naturală a virusului.

3.1.2.4. ENCEFALITA CU VIRUS POWASSAN

Virusul a fost izolat de către McLean și Donohue (1959) și McLean și Larke (1963) de la un caz letal de encefalită și de la căpușa *Ixodes marxi* și veverița roșie *Tamiasciurus hudsonicus*.

Virusul aparține grupului B de arbovirusuri, fiind mult mai apropiat de virusul encefalitei ruse de primăvară-vară, decît de ceilalți membri ai complexului de căpușă (Casals, 1960).

În natură el determină îmbolnăviri atât la om, cât și la unele animale.

Simptomatologie. Virusul Powassan determină la om fenomene de encefalită acută cu sfârșit letal rapid. Simptomatologia infecției prin virus Powassan este caracterizată prin febră, dureri de cap, înțepături, limfocite.

Morfopatologie. Morfopatologic, s-au constatat prezența leziunilor de neuronofagie tipică, noduli gliali și infiltrații perivascularare cu limfocite.

Ecologie. McLean și colab. (1961) studiază prezența virusului în natură și presupune că rezervorul de virus este reprezentat de iepure și de veveriță, iar *Haemaphysalis leporis palustris* poate fi vector între animalul sălbatic și om. După McLean și colab. (1963) (1967), căpușa *Ixodes cookei* este vectorul principal al virusului în natură.

3.1.2.5. ENCEFALITA DE VALE MURRAY

Este cunoscută și sub denumirea de „boala X australiană”, ea fiind semnalată pentru prima dată de către Cleland și Campbell (1919) în Australia, în 1917—1918, sub forma unei epidemii acute, apărută în special la copiii sub 5 ani. Breinl (1917) izbuteste cu această ocazie să transmită boala la maimuță prin inoculări intracerebrale de LCR, iar Cleland și colab. (1918) izolează virusul din creierul unui caz letal, prin inoculări intracerebrale la maimuța *Cercopithecus*.

Aceeași boală, însă de gravitate mai mare, este apoi descrisă între anii 1922 și 1925, când Kneebone și Cleland (1925) izolează virusul prin inoculări intracerebrale la oaie. Între 1951 și 1952, boala apare sub forma unei epidemii în partea orientală a Australiei, și anume în Vale Murray și în împrejurimile acesteia; ea a cuprins 40 de cazuri, în special copii, cu 17 decese. Cu această ocazie, Miles și colab. (1951), Miles (1952), French (1952) și Anderson (1952) izolează virusul din țesutul nervos al persoanelor decedate.

Studii asupra encefalitei de Vale Murray au fost întreprinse și de Burnet (1952), care discută identitatea cu boala X australiană, fapt demonstrat ulterior de McLean și Stevenson (1954).

Din 1952 pînă în 1957 boala nu a mai fost observată în Australia. În 1957 Anderson semnalează apariția unor noi cazuri de îmbolnăvire; în același an, French și colab. (1957) izolează virusul din creierul unui individ cu encefalită apărută în Noua Guinee.

În 1960, Doherty și colab. (1961) izolează virusul la nord de Queensland de la țînțarii *Culex annulirostris*, *Aedes normanensis* și *Anopheles bancroftii*; este prima izolare de virus de la țînțar, toate tentativele pînă la această dată rămînînd negative (Anderson și colab., 1958; Reeves și colab., 1954).

Simptomatologie. Boala afectează toate vîrstele (de la 3 luni la 68 de ani), însă numărul cel mai mare de îmbolnăviri apare la copii.

Tabloul clinic al bolii variază de la caz la caz, el luînd aspectul unei boli benigne, inaparente (Anderson și colab., 1952; Burnet, 1952) sau al unei encefalite grave, deseori mortală, în special la copiii de vîrstă mică (în epidemia din 1951—1952, din cele 40 de cazuri, 21 repre-

zentau copii sub 10 ani). Robertson și McLorinan (1952) semnalează faptul că în zona endemică din sud-estul Australiei boala este predominantă la copii.

Formele encefalitice, de la cele mai ușoare pînă la cele mai grave, se aseamănă din punct de vedere clinic cu encefalita japoneză B (Robertson, 1952; Robertson și McLorinan, 1952).

După o perioadă de incubație de 1—3 săptămîni, apare în mod brusc o stare generală proastă, însoțită de dureri de cap, febră și iritabilitate. Debutul brusc este urmat rapid de tulburări intestinale, letargie și convulsii. Apar apoi tulburări grave de conștiință, care se instalează rapid la copii și treptat la adulți. Rigiditatea decerebrată este un fenomen întâlnit în mod constant.

Evoluția poate fi favorabilă, cu vindecare fără sechele, sau boala ia un aspect progresiv, cu tremor, mișcări involuntare, pareze, paralizii și tulburări respiratorii. Ca sechele, în cazurile vindecate se observă deficiențe psihice, paralizii și alterarea personalității.

Moartea poate surveni atît în primele zile, cît și după o evoluție prelungită a bolii.

Morfopatologie. Din punct de vedere anatomopatologic, leziunile constau în special în degenerări neuronale difuze, însoțite de alterări secundare ale fibrelor nervoase, și distrucția celulelor Purkinje.

În măduvă leziunile sînt identice celor din poliomielită (Garven și Margolis, 1952).

Procese infiltrative și proliferative sînt aceleași ca cele din celelalte encefalite prin arbovirusuri.

În stadiul cronic al encefalitei de Vale Murray se constată, ca și în encefalita japoneză B, arii de necroză totală cu depuneri de calciu.

Ecologie. Virusul este prezent în Australia, Noua Guinee și Queensland (izolare posibilă numai de la artropode) (Doherty și colab., 1963).

Boala este endemică în cîteva regiuni din Australia și Noua Guinee, unde virusul poate fi conservat toată perioada anului, grație ciclului: păsări sălbatice → țînțari, păsările jucînd un rol de rezervor de virus pentru infecția umană.

Pe baza datelor epidemiologice și de laborator s-a ajuns la concluzia că virusul este transmis la om prin intermediul țînțarului *Culex annulirostris*, el fiind vectorul principal (McLean, 1953; Reeves și colab., 1954), deși, din datele obținute de Altman (1963) în laborator, țînțarul *Culex tritaeniorhynchus* poate transmite virusul dacă el este introdus în zona unde acesta este prezent sau dacă virusul este introdus în zona unde există acest țînțar.

3.1.2.6. ENCEFALITA DE ST. LOUIS

Muckenfuss și colab. (1933) și Webster și Fite (1933) sînt primii autori care izolează virusul cu ocazia epidemiei de encefalită din 1933, apărută în St. Louis și Kansas.

De la această dată, virusul St. Louis a fost izolat în California (Kernot și colab., 1963), în Texas (Beadle și colab., 1957; Chin și colab., 1957; Hayes și colab., 1967; Kunin și Chin, 1957; Sullivan și colab., 1957), în Camerun (Brody și Browning, 1960; Wiseman și colab., 1959), în Tri-

nidad (Aitken, 1960; Aitken și colab., 1964; Anderson și colab., 1957; Downs și colab., 1957; Spence și colab., 1959), în Jamaica (Belle și colab., 1964; Ventura, 1965), iar mai recent în Florida (Lewis și colab., 1964; Chamberlain și colab., 1964; Dow și colab., 1964; Gainer și colab., 1964; Coleman și colab., 1968), în Brazilia (Causey și colab., 1964), în Panama (Galindo și colab., 1964) și în partea de sud-vest a Indiei (Newhouse și Siverly, 1966).

Altmann și Goldfield (1968) descriu prima izbucnire de encefalită St. Louis din nord-estul Statelor Unite, valea Delaware, iar Goldfield și colab. (1968) izolează virusul și pun în evidență prezența de anticorpi specifici la om.

Encefalita de St. Louis este o boală endemo-epidemică în S.U.A.

Debutul său istoric începe cu anul 1932, cu ocazia unei epidemii apărute la om în timp de vară, la Illinois. Cu acel prilej, cazurile de encefalită au fost grupate în: cazuri cu debut brusc, cazuri cu o perioadă prodromală de 1—4 zile și cazuri diagnosticate numai prin modificările LCR (Rivers și Horsfall, 1959).

Au urmat apoi noi îmbolnăviri, fie sub formă epidemică, fie sporadic, în districtul St. Louis, în Texas și California.

Boala apare la sfârșit de vară și început de toamnă și afectează toate vîrstele. Populația rurală și suburbană este cea mai atinsă, vîrsta de predilecție fiind peste 45 de ani; nu a fost semnalată la copii sub 1 an (Longshore și colab., 1956).

Severitatea bolii și proporția cazurilor letale cresc cu vîrsta (Luby și colab., 1967).

Simptomatologie. Aspectul clinic al bolii se traduce, în majoritatea cazurilor, prin febră ce durează cîteva zile, cu cefalee intensă și vindecare fără sechele, în cazurile neletale. În unele cazuri (și aceasta mai rar), boala are o evoluție de 2—3 săptămîni, cu febră ridicată 3—10 zile, somnolență și chiar letargie, cu un grad variabil de alterare a conștienței, uneori convulsii (la adult) și fenomene de iritație meningiană (pleiocitoză de tip granulocitar, iar apoi mononuclear, cu 50 și 250 de elemente/mm³ și, excepțional, mai ales la copil, 500 de elemente/mm³).

În formele grave apar confuzie, delir, comă, cu sfîrșit letal în 10—15% din cazuri.

În general, convalescența este prelungită, bolnavul prezentînd o astenie marcată; sechelele psihice (deficitul mintal, schimbarea personalității), și uneori, paralizile sînt prezente la unii bolnavi.

Mortalitatea în epidemia din St. Louis a fost însă de 20% din cazurile cu manifestări clinice.

Deseori, boala îmbracă aspecte clinice inaparente, așa încît nu există date precise asupra letalității în raport cu numărul cazurilor de îmbolnăvire.

Morfopatologie. În encefalita de St. Louis, ca și în encefalitele japoneză B și de Vale Murray, leziunile sînt cu predilecție în substanța cenușie. În această formă de encefalită cortexul cerebral și cerebelos este, în general, mai puțin atins decît în celelalte două encefalite. După Haymaker și colab. (1957) și Haymaker (1961) participarea cortexului este variabilă. Frecvent leziunile sînt prezente în cortexul frontal și cel temporal; pe lîngă infiltrația meningiană, ele se traduc prin perivasculari-

te (fig. 90), formate din limfocite, polinucleare și plasmocite, noduli inflamatori, degenerări neuronale cu neuronofagii (fig. 91), adesea hemoragii intraadventiceale, cât și prin necroze cu prezența de corpi granuloși.

Leziunile sînt însă de intensitate mare în substanța neagră a stratului optic; ele sînt mai mici la nivelul cortexului cerebelos, în nucleii cenușii ai cerebelului și formațiile cenușii ale calotei bulbare. Mezencefalul, trunchiul cerebral și bulbul prezintă leziuni discrete.

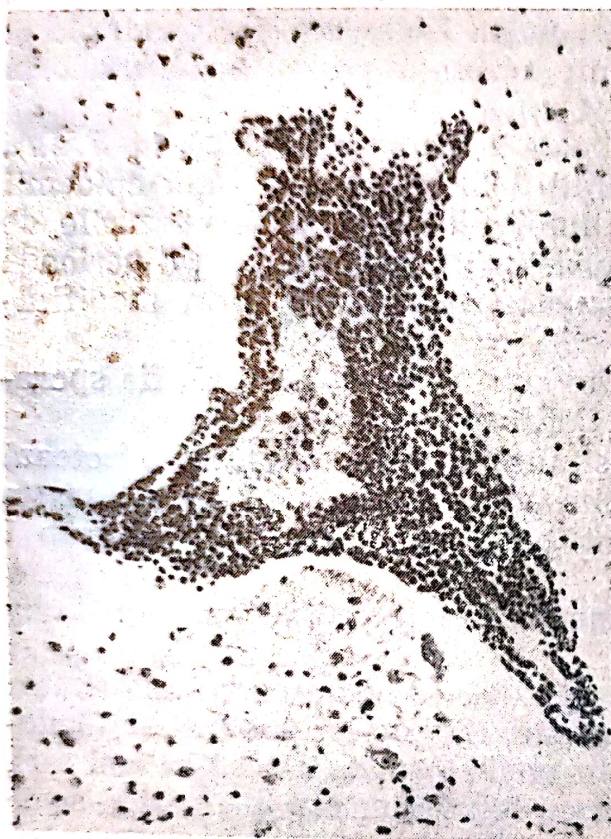


Fig. 90 — Encefalită de St. Louis. Planșeul ventriculului IV: infiltrat perivascular cu limfocite (durata bolii, 9 zile) (Nieberg și Blumberg, 1972).

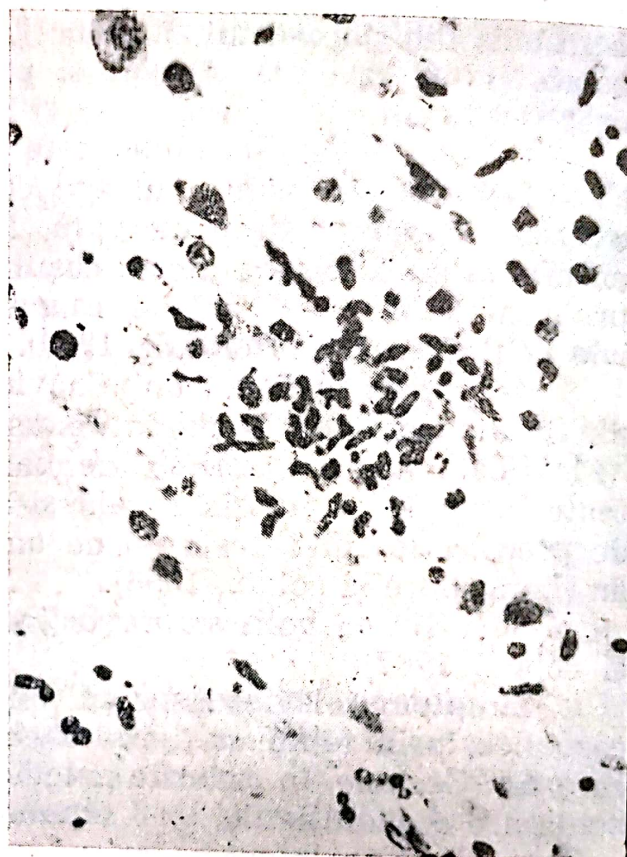


Fig. 91 — Cortex cerebral, în care se vede un nodul microglial (durata bolii, 9 zile) (Nieberg și Blumberg, 1972).

Măduva este de asemenea afectată; leziunile prezente în substanța cenușie constau în reducerea numărului de neuroni și prezența de noduli microgliali. Participarea substanței albe la procesul lezional variază cu epidemiile.

În encefalita de St. Louis este de asemenea caracteristic aspectul ferestruit și spongios perivascular, cu dispariția neuronilor și reacție glială.

Ecologie. Este demonstrat faptul că țînțarii, în mod deosebit speciile *Culex*, sînt vectori ai virusului, iar păsările au rolul de gazdă principală a sa în natură.

Deși virusul a fost izolat de la un număr destul de mare de țînțari [*Culex tarsalis*, *C. pipiens*, *C. quinquefasciatus*, *C. nigripalpus*, *C. caudeli*, *C. coronator*, *C. spissipes*, *C. taeniopus*, *C. virgulatus*, *Aedes dorsalis* (me-lanimom), *A. serratus*, *A. scapularis*, *Anopheles crucians*, *Psorophora fe-rox*, *Gigantolaelaps* sp., *Trichoprosopon* sp. și *Wyeomyia* sp.] și acarieni (*Ornithonyssus sylvarum*, *Dermanyssus americanus*, *D. gallinae*), datele de

devine o problemă de deosebită importanță pentru Japonia o dată cu izbucnirea, la Viena (1917), a encefalitei letargice.

În 1924, în cursul lunilor august și septembrie apare în Japonia o epidemie cu 6 000 îmbolnăviri, cu o mare letalitate (60%), pe care Futaki (1924) (1929) o denumește „encefalita de vară” și o diferențiază, clinic și epidemiologic, de encefalita von Economo.

În decursul anilor sînt înregistrate noi izbucniri epidemice.

Echipa de cercetători condusă de Inada stabilește, de-abia în 1933, caracteristicile acestei encefalite, iar virusul este izolat de la om, din creier, în 1934 și 1935 (Hashimoto și colab., 1936; Hayashi, 1934; Kasahara și colab., 1936; Kawamura și colab., 1936; Kudo și colab., 1937; Taniguchi și colab., 1935; Taniguchi și colab., 1936).

Între 1946 și 1947, Sabin (1950) izolează virusul de la diverse artropode colectate în Japonia.

În perioada celui de-al doilea război mondial, boala a fost observată în China de răsărit (Sabin și colab., 1947), în Coreea (Sabin și colab., 1947), în Manciuria și în districtul oceanic siberian [denumită de Smorodintev și colab. (1940) „encefalită de toamnă” și dovedită de Casals (1944) ca fiind encefalită japoneză B], ajungînd în sud pînă în Malaezia (Cruickshank, 1951; Hale și Lee, 1954; Hale și Witherington, 1954; Pond și colab., 1954) și chiar în Borneo. Ulterior a fost semnalată în sud-estul Indiei (Pond și Smadel, 1954). Paterson și colab. (1952), Hale și colab. (1952), Phoon și Lim (1963) izolează virusul în Malaya de la om, iar mai recent, Kheng și colab. (1968) — de la ecvine. Grayston și colab. (1962), Hsieh și colab. (1961) și Green și colab. (1963) descriu epidemii de encefalită japoneză B apărute în 1958, 1959 și 1961 în Taiwan; cu această ocazie, Grayston și colab. (1962) izolează virusul din creierul unui copil mort în cursul epidemiei de encefalită apărute în 1958—1959 în Taiwan și descrie epidemiologia acesteia. Totodată, Wang și colab. (1962) descoperă virusul la țînțari (*Culex tritaeniorhynchus* și *Culex fuscocephalus*), iar Wang și Grayston (1962) decelează și prezența anticorpilor față de virusul encefalitei japoneze B la oamenii din Taiwan.

În ultimii ani, Takahashi și colab. (1965) (1966) izolează în Japonia mai multe tulpini de virus de la țînțari (*Culex tritaeniorhynchus*).

Simptomatologie. Evoluție. Encefalita japoneză B a fost semnalată la om și la cal.

La om, morbiditatea crește cu vîrsta, cazurile cele mai frecvente fiind peste vîrsta de 30 de ani. În Okinawa, Coreea și India, majoritatea cazurilor au fost observate la copii.

În cursul epidemiilor nu au fost semnalate îmbolnăviri la nou-născuți, și aceasta datorită, probabil, prezenței anticorpilor de origine maternă, care persistă pînă la sfîrșitul lunii a 6-a de vîrstă (Hale și Lee, 1954; Hale și Lee, 1954 a).

Au fost descrise forme abortive sau chiar inaparente și forme grave de boală.

Prima dintre aceste forme apare la tineri (pînă la 20—22 de ani) și se traduce clinic prin febră, cefalee și vărsături, care durează cîteva zile; semnele de iritație meningiană sînt practic absente. Bawell și colab. (1950) și Southam (1956) arată că, anual, se infectează 10% din copii.

Dintre aceștia, la 500—1 000 de cazuri de infecții inaparente, numai unul face o boală cu manifestări clinice (Southam, 1956).

S-a constatat de către Tiggert și colab. (1956), Southam (1956), Scherer și colab. (1959) (1959), Wang și Grayston (1962) că în zonele endemice, la copii, apar forme de îmbolnăvire neencefalitice, care ating o frecvență anuală între 1 și 20%.

Sabin (1947) și Deuel și colab. (1950) observă că adulții din zonele neendemice, îndată ce au intrat în zonele endemice, fac fenomene encefalitice în procente mult mai mari decât localnicii. Chu și Grayston (1962) observă însă că personalul american intrat în Taiwan (zonă endemică de encefalită Japoneză B) face forma inaparentă a bolii, procentul fiind apropiat de cel al copiilor indigeni. Cercetări întreprinse de Hsieh și colab. (1963) evidențiază prezența a 20% de infecții inaparente la personalul american din Okinawa.

În forma gravă, care are cea mai mare frecvență, după un episod inițial ușor febril, cu cefalee, se instalează vărsăturile și fenomenele meningoencefalitice, caracterizate prin convulsii, stare confuzivă, delir și comă; frecvent, apar mișcări atetoide și coreice, tulburări psihice, stări de hipertonie, mai rar rigiditate decerebrată și tulburări vegetative (Lincoln și Sivertson, 1952).

Examenul neurologic relevă: redoarea cefei, modificări ale reflexelor, semne de iritație piramidală și extrapiramidală și paralizie a nervilor oculomotor sau facial. Lichidian, este prezentă o pleiocitoză de 10—100 de elemente/mm³ (uneori chiar 1 000 de elemente/mm³), în general mononucleare, cu albuminele ușor crescute.

Din punct de vedere evolutiv, în unele cazuri febra poate să scadă începând din ziua a 6-a de boală, iar simptomele clinice retrocedează și dispar după 10—14 zile; în alte cazuri, deși febra scade, fenomenele cerebrale se mențin, apar semne de insuficiență cardiacă, cu pneumonie secundară și sfârșit letal între 14 și 16 zile prin hiperpirexie. Există însă cazuri, în special la vîrstnici, la care, deși boala regresează, apare sfârșitul letal prin hiperpirexie.

Este de notat faptul că simptomatologia variază de la o zi la alta și are un caracter fluctuant.

În encefalita japoneză B există, uneori, forma meningiană de boală. Ea apare în special la tinerii între 10 și 30 de ani și se caracterizează din punct de vedere clinic prin febră, cefalee și vărsături; fenomenele piramidale, extrapiramidale, paraliziiile, convulsiile și tulburările psihice sînt însă absente. În aceste cazuri, puncția lombară și examenele serologice (seroneutralizarea, hemaglutinoinhibarea și fixarea complementului) elucidează diagnosticul.

În general, evoluția bolii variază de la caz la caz. În cazurile cu evoluție favorabilă, convalescența este prelungită, cu sechele frecvente (deficiență mintală, psihoză, atrofie cerebrală, tulburări de vorbire și hemipareză) (Richter și Shimojyo, 1961).

S-au descris reinfecții la indivizii care, anterior, au trecut prin boală și aveau deci în sînge anticorpi specifici (Scherer și colab., 1959; 1959; Tigertt și colab., 1956).

La cal au fost descrise encefalite determinate de virusul encefalitic japonez B; Hale și Witherington (1953) arată însă că multe din infecțiile

cu virusul encefalitei japoneze B apărute la cal nu sînt însoțite de fenomene encefalitice.

Morfopatologie. Primele studii anatomopatologice în encefalita japoneză B au fost făcute încă din 1912 (Katsurada, 1912). De atunci, numeroși autori (Hayashi, 1934; Haymaker, 1961; Kaneko și colab., 1935; Kanno, 1959; Miyake, 1936; Takeya, 1962) aduc noi date în această problemă.

Din datele existente, în encefalita japoneză B examenul macroscopic relevă edem și congestie în cortex, nucleii bazali, punte și bulb. Din



Fig. 92 — Encefalită japoneză B. Cortex parietal: perivascularită, noduli celulari și focare mari de rarefacție necrotică de diferite dimensiuni (Shiraki și colab., 1963).

punct de vedere microscopic, sînt prezente degenerările neuronale, necrozele cu neuronofagii; de asemenea, se observă infiltrații celulare cu mono- și polinucleare, difuze sau localizate, hemoragii, proliferări gliale, noduli gliali (fig. 92, 93) și, uneori, calcifieri în substanța cenușie a nevraxului (cortex cerebral, ganglioni bazali, *locus niger*, nucleul roșu, punte și bulb, cortex cerebelos, coarne anterioare ale măduvei) (Miyake, 1936; Ogata, 1935; Ogata și Miyake, 1935).

Importante sînt leziunile degenerative ale celulelor Purkinje și caracteristice sînt prezența zonelor de encefalomalacie (aspect de micro-ramolismen), cu distrucție atît celulară, cît și a prelungirilor axonice și dendritice, și existența de focare nodulare microgliale. Leziunile interesează substanța cenușie corticală cerebrală, stratul molecular și al celulelor Purkinje (Haymaker și Sabin, 1947).

În substanța albă leziunile sînt absente (Zimmerman, 1946), boala reprezentînd astfel o polionevraxită.

Wake (1933) descrie leziunile din formele acută, subacută și cronică de encefalită japoneză B. În prima dintre aceste forme este semnalată prezența leziunilor vasculare (congestie, hemoragie, trombi și perivascularite), a necrozelor neuronale, a neuronofagiilor și a zonelor necrotice din parenchimul cerebral. În aceste forme leziunile sînt localizate în diencefal și mezencefal; urmează apoi, în ordinea frecvenței, leziuni în cortexul cerebral și cerebel și în leptomeningele măduvei spinării.

În forma subacută predomină leziunile vasculare (congestie și perivascularite inflamatorii), degenerescența celulelor nervoase și proliferarea glială. Leziunile sînt localizate cu predilecție în diencefal, mezencefal și mai rar în cortexul cerebral, cerebel, măduvă și meninge.

În forma cronică sînt caracteristice degenerescența țesutului nervos, fibroza peretelui vascular și organizarea leziunilor inflamatorii. Leziunile predomină în substanța cenușie din mezencefal, diencefal și creier.

În encefalita japoneză B nu sînt absente leziunile viscerale (atingerea sistemului reticuloendotelial), fapt ce-l determină pe Wake s-o considere ca o infecție toxică generalizată.

Ecologie. Este demonstrat că boala este transmisă la om de țîntari din specia *Culicinae* (Mitamura și colab. — cit. de Olitsky și Clarke, 1959), dintre care *Culex tritaeniorhynchus* ar fi, după Buescher (1956), Buescher și colab. (1959, 1959a), chiar singurul vector al agentului bolii în Japonia, deși Miura și Kitaoka (1955) consideră că și alte specii de țîntari sînt vectori ai virusului în această țară.

Din datele aduse de Barnett și Gould (1963) reiese faptul că țîntarul *Culex gelidus*, care este tot atît de activ ca și țîntarul *Culex tritaeniorhynchus*, este vector al virusului în Malaya.

După Work și Shah (1956), în India vectorul principal al virusului ar fi țîntarul *Culex vishnui*.

Cercetări întreprinse de Hu și Grayston (1962) evidențiază predominanța țîntarilor *Culex tritaeniorhynchus*, *C. fuscocephalus* și *C. vishnui* în Taiwan, iar Wang și Grayston (1962) și Wang și colab. (1962) demonstrează că țîntarii *Culex tritaeniorhynchus* sînt vectorii principali ai virusului în această țară.

Reeves și colab. (1955) au arătat și rolul posibil de vector al acarienilor puilor de găină, fapt pe care Hammon și Tigertt [cit. de Olitsky și Clarke (1956)] nu l-au putut confirma pentru acarienii puilor de păsări sălbatice din zonele din Japonia cu encefalită endemică.

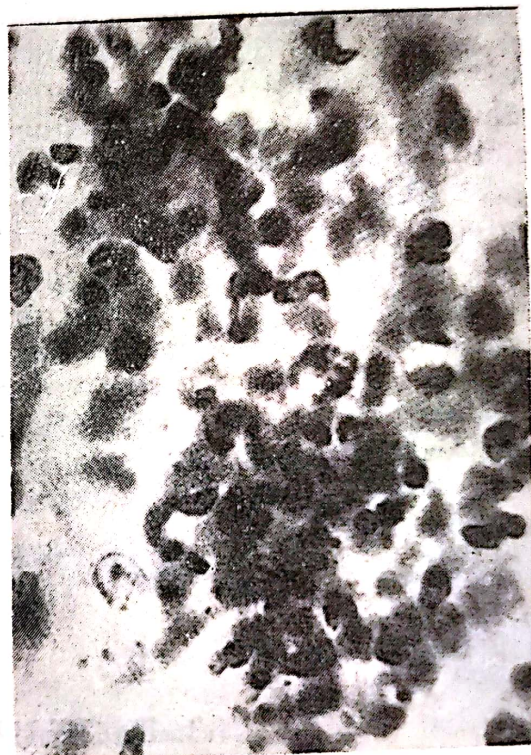


Fig. 93 — Encefalită japoneză B: doi noduli constituiți din polinucleare și macrofage (Shiraki și colab., 1963).

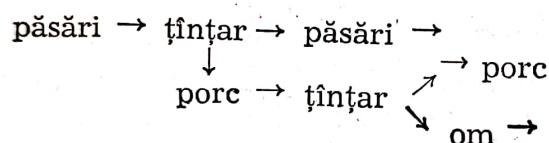
Nu se cunosc precis rezervoarele de virus, deși Hurlbut (1950) a observat că țînțarii infectați experimental pot transmite virusul după o perioadă de hibernare de 82 de zile (deci și după iernile temperate). Se pare însă că animalele domestice și în special păsările sălbatice au rolul de rezervor de virus. Dintre animale, porcul are rol important în ecologia virusului în Japonia, Malaya și Taiwan (Hale și colab., 1957; Scherer și colab., 1959; Gresser și colab., 1958; Wang și colab., 1962), iar dintre păsările sălbatice acest rol l-ar avea cele din familia *Ardeidae* (stîrcii și eretele), și în special puii de erete (Buescher și colab., 1959); Buescher (1956) a observat, dealtfel, o relație netă între momentul viremiei la puii de erete, frecvența infecției la țînțar și encefalita la om și animal.

Scherer și colab. (1959) și Buescher și Scherer (1959) consideră că ciclul virusului ar fi următorul: porc → țînțar → om; existența acestui ciclu este apoi demonstrată, în mod clar, de Konno și colab. (1966).

Cercetări recente întreprinse de Oya (1967) evidențiază faptul că infecția maximă a țînțarilor *Culex tritaeniorhynchus* apare la 3 săptămîni după decelarea viremiei la porc. Incidența cazurilor de îmbolnăvire la om se observă la 2 săptămîni de la infecția maximă a țînțarilor.

S-a observat însă că în regiunile endemice pentru animalele domestice nu apar epidemii umane, iar epidemiile umane nu se însoțesc de epizootii (Buescher, 1956; Sabin și colab., 1947), fapt ce ar presupune existența a două cicluri ale virusului.

S-a propus următoarea schemă provizorie:



3.1.3. ENCEFALITE PRIN BUNYAVIRUSURI

3.1.3.1. ENCEFALITA DE CALIFORNIA

Este determinată de virusul cu același nume, izolat de Hammon și Reeves (1952) în 1943 în California de la țînțari. Aceiași autori stabilesc că acest virus este agentul responsabil al unei encefalite apărute la om în 1952. Thompson și Evans (1965), studiind seruri-pereche de la copiii spitalizați cu fenomene de encefalită în Wisconsin între anii 1960 și 1964, evidențiază la 20 dintre aceștia o creștere în dinamică a anticorpilor față de virusul encefalitei de California. Cazuri de encefalită prin virus de California au fost descrise în Florida, Indiana și Ohio. Nu se știe dacă boala a mai apărut în ultimii ani.

Între anii 1963 și 1972 au fost raportate 545 de cazuri de encefalită de California, 48% dintre ele fiind sub vîrsta de 20 ani. Frecvența cea mai mare de îmbolnăviri este între 5 și 9 ani, fiind foarte rar înțilnite la copiii sub 1 an. La adulți nu s-au observat îmbolnăviri decît foarte rar, și numai sub forma de meningită aseptică.

Simptomatologie. În encefalita de California există o fază prodromală de 1—4 zile (febră, cefalee, greață, vărsături și dureri abdominale), după care se instalează cefaleea, redoarea de ceafă și convulsiile.

Boala îmbracă de cele mai multe ori aspectul unei infecții inaparente; la 39% din rezidenții rurali din Kern, California, Gresikova și colab. (1964) decelează anticorpi neutralizanti față de acest virus, cu toate că aceștia nu au prezentat nici un semn clinic de boală în antecedente.

Encefalita de California lasă permanent sechele la copii.

Examenul electroencefalografic, făcut la ani de zile de la apariția bolii la copil, evidențiază prezența unor anomalii (Chun și colab., 1968; Grabow și colab., 1969).

3.2. DETERMINĂRI NEUROLOGICE ÎN CURSUL FEBRELOR HEMORAGICE

3.2.1. ARBOVIRUSURI DE GRUP B (FLAVIVIRUSURI)

3.2.1.1. FEBRA HEMORAGICĂ DE OMSK ȘI BOALA DE PĂDURE KYASANUR

Sînt determinate de două arbovirusuri înrudite, însă distincte între ele.

În ambele boli, pe prim-plan se situează sindromul hemoragic în și în mod ocazional pot apărea fenomene de meningoencefalită.

Febră hemoragică de Omsk a fost semnalată în mai multe regiuni ale Omskului, în Novosibirsk și în Bucovina. Este o boală febrilă (aspect bifazic) și hemoragică (hemoragii nazale, gastrice, uterine), în care procentul mortalității este mic (1—2%).

Boala de pădure Kyasanur a fost observată în natură și la personalul de laborator care a manipulat produse patologice. Boala apare, după o perioadă de incubatie de 3—8 zile, cu febră, cefalee, prostrație, congestie conjunctivală, dureri în membre și spate, vărsături și diaree. La multe dintre cazuri se observă adenopatii ganglionare, erupții papulo-veziculare localizate pe palatul moale, epistaxis, hematemeză și melenă (Work și Trapido, 1957; Work și colab., 1957; Webb și Rao, 1961). Sînt notate fenomene nervoase (redoarea cefei, amețeli, dezorientare, incoerență, modificări ale reflexelor etc.) (Pandit, 1960; Webb și Rao, 1961).

LCR este în general modificat; Webb și Rao (1961) găsesc totuși o pleiocitoză, cu creșterea globulinelor.

3.2.2. ARBOVIRUSURI DE GRUP TACARIBE

3.2.2.1. FEBRA HEMORAGICĂ ARGENTINIANĂ

Boala este cunoscută și ca „mal de Los Rostros”.

A fost inițial semnalată în jurul orașului Buenos Aires. Ulterior, boala s-a extins în partea de nord-vest a Argentinei.

Este determinată de virusul *Junin* (arbovirus din grupul *Tacaribe*), al cărui rezervor în natură este rozătorul *Calomys musculus*.

Boala are o perioadă de incubație de 7—14 zile, după care se instalează febra, astenia, letargia, mialgiile și durerile retroorbitare. Apar apoi greață, vărsături, dureri epigastrice și congestia conjunctivală și faringiană. Neurologic, bolnavul prezintă o stare de iritabilitate, convulsii tonico-clonice generalizate și comă (Biquard și colab., 1969).

Febra hemoragică de Argentina este mai gravă la vîrstele înaintate, datorită leziunilor hemoragice cerebrale și renale.

3.2.2.2. FEBRA HEMORAGICĂ BOLIVIANĂ

Este determinată de virusul *Machupo* (arbovirus din grupul *Tacaribe*); a fost izolat din splina unui individ, mort de febră hemoragică, și de la rozătorul *Calomy callosus* (Johnson și colab., 1965; 1966).

După Stinebaugh și colab. (1966), Johnson și colab. (1966), Johnson (1970) și Child și colab. (1967) boala este foarte asemănătoare cu febra hemoragică argentiniană.

Letalitatea este destul de ridicată în febra hemoragică boliviană, atât prin șoc, cît și prin complicațiile nervoase pe care le determină.

3.2.2.3. FEBRA LASSA

Virusul a fost descoperit, în 1969, în Africa de vest (Frame și colab., 1970). După Henderson și colab. (1972) s-ar părea că febra *Lassa* ar fi existat în această regiune cu mult înainte. Studiile epidemiologice întreprinse de Fraser și colab. (1974) par a demonstra existența formelor subclinice de boală.

Virusul este prezent în spălătura faringiană sau în sînge în primele 10 zile de boală (Buckley și Casals, 1970; Monath și colab., 1974a), iar la cazurile decedate virusul se găsește în titruri ridicate în splină și în ganglionii limfatici.

Rozătoarele (*Mastomys natalensis*) par a fi rezervorul natural al virusului (Monath și colab., 1974b).

Febra *Lassa* este o boală de gravitate extremă, cu mare mortalitate (Frame și colab., 1970; Carey și colab., 1972; Fraser și colab., 1974).

Ca simptomatologie clinică, este foarte asemănătoare febrei hemoragice argentinienne sau boliviene (Frame și colab., 1970; Leifer și colab., 1970; White, 1972; Mertens și colab., 1973; Monath și colab., 1974a); hemoragiile sînt însă mai puțin pronunțate, în timp ce fenomenele capilare, caracterizate prin efuziuni seroase, edem facial, pulmonar, sînt mai evidente. Neurologic, bolnavul prezintă delir, stare confuzională și, terminal, crize convulsive.

La 1—2 săptămîni de la debutul bolii apar anticorpi serici specifici (Monath și colab., 1974a); anticorpii fixatori de complement de obicei sînt prezenți la 3 săptămîni de la debutul bolii (Monath și colab., 1974a; Buckley și Casals, 1970).

Examele morfopatologice întreprinse de Edington și White (1972) au arătat prezența de leziuni similare cu cele din febra hemoragică argentiniană.

În boala experimentală la maimuță leziunile morfopatologice se caracterizează printr-o infiltrație mononucleară perivasculară a plexurilor coroide, leptomeningelor și endependimului, la care se asociază edemul și reacția microglială (Walker și colab., 1975).

3.3. DETERMINĂRI NEUROLOGICE ÎN CURSUL UNOR ARBOVIROZE NEGRUPATE

3.3.1. FEBRA DE CĂPUȘĂ DE COLORADO

Este determinată de virusul cu același nume, izolat de Florio și colab. (1944) din sângele unui bolnav.

Virusul este transmis la om, în mod accidental, prin intermediul căpușei *Dermacentor andersonii*. După o perioadă de incubație de 3—6 zile, omul face o boală benignă, asemănătoare cu Denga, caracterizată printr-un debut brusc, cu febră, cefalee, mialgii și dureri retroorbitare. Boala evoluează în două faze (simptomatică și asimptomatică), fiecare având o perioadă de 2—3 zile.

S-au semnalat complicații ale sistemului nervos central, și aceasta în special la copiii sub 10 ani (Eklund și colab., 1958). În acest caz, boala începe prin febră ridicată, cefalee intensă, redoare de ceafă și erupție maculopapuloasă (tot corpul, cu excepția palmelor și a tălpilelor), care uneori poate precede boala. La 1—2 zile de la debut, bolnavul devine somnolent și intră în comă; uneori, apar convulsii, iar alteori, agitație și delir. Durata bolii este de 3—5 zile.

În formele mai ușoare sînt prezente hiperesteziile și paresteziile; redoarea de ceafă și somnolența sînt singurele semne neurologice obiective (Eklund și colab., 1958), iar în LCR se evidențiază o ușoară pleiocitoză limfocitară.

BIBLIOGRAFIE

- ABRAHAM K. — *Orvosi Hetilap*, 1955, 1 177.
AITKEN T. H. G. — *Mosquito News*, 1960, 20, 1.
AITKEN T. H. G., DOWNS W. G., SPENCE L., JONKERS A. H. — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1964, 13, 450.
ALTMAN R. — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1963, 12, 425.
ALTMAN R., GOLDFIELD M. — *Amer. J. Epidem.*, 1968, 87, 2, 457.
ALTMAN R., PRUZANSKI W. — *Harefuah*, 1959, 56, 235.
ANDERSON S. G. — *Med. J. Aust.*, 1952, 1, 97.
ANDERSON S. G., DOBROTIVORSKY N. Y., STEVENSON W. J. — *Med. J. Aust.*, 1958, 2, 15.
ANDERSON S. G., DONNELLEY M., STEVENSON W. J., CALDWELL N. J., EAGLE M. — *Med. J. Aust.*, 1952, 1, 110.
ANDJAPARIDZE K. G. — *Vop. Virus.*, 1957, 2, 101.
AYRES J. C., FEEMSTER R. F. — *New Engl. J. Med.*, 1949, 240, 960.
BÁRDOŠ V. — *Acta virol.*, 1957, 1, 202.
BARNETT H. C., GOULD D. J. — *Ann. Rev. Microbiol.*, 1963, 11, 79.
BAWELL M. B., DENEL R. E. J., MATUMOTO M., SABIN A. B. — *Amer. J. Hyg.*, 1950, 51, 1.
BEADLE L. D. — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1959, 8, 134.

- CHIN T. D. Y., HEIMLICH C. R., WHITE R. F., MASON D. M., FURCOLOW M. E. — *Publ. Hlth Rep. (Wash.)*, 1957, 72, 512.
- CHU J. H., GRAYSTON J. T. — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1962, 11, 159.
- CHUN R. W. M., THOMPSON W. H., GRABOW J. D., MATHEWS C. G. — *Neurology (Minneap.)*, 1968, 18, 369.
- CIUMAKOV M. P. — *Arch. Sci. biol. (Bologna)*, 1940, 59, 110.
- CIUMAKOV M. P., BELIAEVA A. P., DROZDOV S. G. — *bolevania s nim shodnie*, Medghiz, Moscova, 1954, p. 37.
- CLARKE D. K. — *J. exp. Med.*, 1960, 111, 21.
- CLARKE D. H. — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1961, 10, 67.
- CLELAND J. B., CAMPBELL A. W. — *J. Hyg. Carub.*, 1919, 18, 272.
- CLELAND J. B., CAMPBELL A. W., BRADLEY B. — *Rep. Dir. Gen. Publ. Hlth New Sth. Wales*, 1918, 150.
- COCKBURN T. A., SOOTER C. A., LANGMUIR A. D. — *Amer. J. Hyg.*, 1957, 65, 130.
- COLEMAN P. H., LEWIS A. L., SCHNEIDER N. J., WORK T. M. — *Amer. J. Epidem.*, 1968, 87, 3, 530.
- COOPER W. C., GREEN J. J., FRESH J. W. — *Brit. med. J.*, 1964, 5 425, 1 627.
- COX H. R., OLITSKY P. K. — *J. exp. Med.*, 1936, 63, 745.
- CRUISKSHANK E. W. — *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1951, 45, 113.
- DAVIDENKOV S. M. — *Klinicheskie lectii po nervnim bolezniam*, Medghiz, Moscova, 1957, p. 123.
- DAVIDENKOV S. M., DAVIDENKOVA-KULKOVA E. F., POKROVSKAIA K. A., STILBENS I. I. — *Klinika dvuh volnovo virus meningoencefalita: v sbornike nevrovirusnie infectii*, Medghiz, Moscova, 1954, p. 35.
- DAVIDENKOVA-KULKOVÁ E. F., IRBT. O. V. — *Nevropat. i Psikhiat.*, 1956, 56, 382.
- DAVIS W. A. — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1940, 32, 45.
- DAVISON G., NEUBAUER C., HURST E. W. — *Lancet*, 1948, ii, 455.
- DENT J. H. — *Bull. Tulane med. Fac.*, 1955, 14, 85.
- DOHERTY R. L., CARLEY J. G., MACKERRAS M. J., TRAVETHAN P. — *Aust. J. Sci.*, 1961, 23, 302.
- DONALDSON A. W. — *Amer. J. publ. Hlth*, 1958, 48, 1 307.
- DOW R. P., COLEMAN P. H., MEADOWS K. E., WORK T. H. — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1964, 13, 462.
- DOWNS W. G., ANDERSON C. R., CASALS J. — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1957, 6, 693.
- DOWNS W. G., SPENCE L., AITKEN T. H. G. — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1962, 11, 6, 841.
- DRĂGĂNESCU N. — *Stud. cercet. Inframicrobiol.*, 1959, 10, 393.
- DRĂGĂNESCU N. — *Studiul unor encefalite actuale în România, Lucrare de doctorat*, 1967.
- DRĂGĂNESCU N., POPESCU GR. — *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1964, 15, 569.
- DRĂGĂNESCU N., POPESCU GR. — *Neuropat. pol.*, 1966, 4, 3—4, 333.
- DRĂGĂNESCU N. — *Arbovirusuri*, Edit. Acad. R. S. România, București, 1970.
- DRĂGĂNESCU ST., DRĂGĂNESCU N. — *III-ème Congr. Intern. de Pathologie infectieuse*, București, 1962.
- DRĂGĂNESCU ST., DRĂGĂNESCU N. — *Rev. neurol.*, 1963, 6, 108, 902.
- DRĂGĂNESCU ST., DUMA D., POPOVICI L., TURCU T., DRĂGĂNESCU N., BORȘ TR., ȘERBAN M., POPESCU GR., SOVREA DELIA — *Rev. roum. Neurol.*, 1965, 2, 2, 59.
- DUBOV A. V. — *Zh. Nevropat. Psikhiat.*, 1958, 58, 2, 198.
- DEUEL R. E., BAWELL M. B., MATUMOTO M., SABIN A. B. — *Amer. J. Hyg.*, 1950, 51, 13.
- DUNAYEVICH M., JOHNSON H. A., BURLESON W. — *Virology*, 1961, 15, 295.
- DUNN A. M. — *Brit. vet. J.*, 1960, 116, 284.
- EDINGTON G. M., WHITE H. A. — *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1972, 66, 381.
- EDWARD D. G. — *Brit. J. exp. Path.*, 1948, 29 372.
- EKLUND C. — *Neurology (Minneap.)*, 1958, 8, 889.
- EKLUND C. M. — *Amer. J. Hyg.*, 1946, 43, 171.
- EKLUND C. M. — *Exp. Parasit.*, 1954, 3, 285.

- TIGERTT W. D., BERGE T. O., BURNS K. F., SATTERWHITE J. P. — *Amer. J. Hyg.*, 1956, 63, 238.
- TIGERTT W. D., DOWNS W. G. — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1962, 11, 822.
- TONGEREN H. A. E. van. — *Arch. ges. Virusforsch.*, 1955, 6, 158.
- VAPȚAROV I., SPASOV Z. — Simpozionul româno-bulgar asupra encefalitelor, București, 1960.
- VAPȚAROV I., TARPONEMOV A. — *Sovr. Med. (Sofia)*, 1954, 2, 86.
- VAPȚAROV I., TARPONEMOV A., SPASOV Z., DRAGIEV M. — Premier Congres de pathologie infectieuse, Lyon, 1956, p. 104.
- VENTURA A. K. — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1965, 14, 297.
- VERLINDE J. D., TONGEREN H. A. E. van, PATTYN S. R., ROSENZWEIG A., — *Bull. Wld. Hlth Ass.*, 1955, 12, 565.
- VESENJAK-ZMIJANAC I., BEDJANIC M., RUS S., KMET J. — *Bull. Wld. Hlth Org.*, 1955, 12, 513.
- VON ZEIPPEL G., SVEDMYR A. — *Arch. ges. Virusforsch.*, 1958, 8, 370.
- WAKE I. — *Nisshin Igaku*, 1933, 23, 1.
- WALKER D. H., WULFF H., MURPHY F. — *Amer. J. Path.*, 1975, 80, 261.
- WANG S. P., GRAYSTON J. T. — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1962, 11, 149.
- WANG S. P., GRAYSTON J. T., CHU J. H. — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1962, 11, 155.
- WANG S. P., GRAYSTON J. T., HU S. M. K. — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1962, 11, 141.
- WEBB H. R., RAO L. R. — *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1961, 55, 284.
- WELSH L. T., WRIGHT F. H. — *Science*, 1938, 88, 305.
- WELSH L. T., SMITH E. C., BRANCH C. F. — *J. Amer. med. Ass.*, 1938, 11, 1735.
- WILSON M. C., SIMPSON D. I. H., HADDOW A. I., KNIGHT E. M. — *Ann trop. Med. Parasit.*, 1964, 58, 367.
- WISEMAN J. S., GRIMES J. S., EADS R. B. — *Mosquito News*, 1959, 19, 3.
- WORK T. H., SHAH K. V. — *Indian. J. med. Sci.*, 1956, 10, 582.
- WORK T. H., TRAPIDO H. — *Indian. J. med. Sci.*, 1957, 11, 340.
- WORK T. H., TRAPIDO H., NARASIMHA MURTHY D. P., LASHMANA RAO R., BHATT P. N., KULKARNI K. G. — *Indian J. med. Sci.*, 1957, 11, 619.
- WROBLEWSKA-MULARCZYKOVA Z., OLKOWSKA D. — *Przegl. epidem.*, 1962, 16, 265.
- ZAKORKINA T. H. — Desyatoye Sovyesçanie po parasitologiceskim problemam is prirodnoochagovim boleznyam, vol. k, Izd. Akad. Nauk. SSSR, Moscova-Leningrad, 1959, p. 60.
- ZASUKHINA G. D., MARININA V. P. — *Genetika*, 1967, 5, 166.
- ZILBER L. A. — *Arch. Sci. biol. (Bologna)*, 1939, 56, 9.
- ZILBER L. A. — *J.M.E.I.*, 1939, 9—10, 55.
- ZILBER L. A., LEVKOVICI E. N., SUBLADZE A. K., CIUMAKOV M. P., SOLOVIEV V. D. — *Arch. Sci. biol. (Bologna)*, 1938, 52, 162.
- ZIMMERMAN H. M. — *Amer. J. Path.*, 1946, 22, 965.

3.4. MENINGITA ASEPTICĂ

În 1925, Wallgren introduce termenul de meningită aseptică acută și etichetează boala ca o entitate nosologică. Autorul o caracterizează ca o boală benignă și de scurtă durată, cu debut acut, fenomene meningiene, pleiocitoză lichidiană, predominant mononucleară și sterilitate bacteriană a LCR.

Boala este cunoscută și sub denumirile de meningită seroasă limfocitară sau cu lichid clar și are o plurietilogie¹.

¹ — Virusurile poliomielitice, pînă în 1955 dețineau ponderea cea mai mare (Lennette și colab., 1959, 1960); după această dată, odată cu introducerea vaccinurilor poliomielitice, s-a observat o scădere marcată a meningitelor aseptice (Lennette și

Simptomatologie. Indiferent de agentul său etiologic, simptomatologia meningitei aseptice este aceeași. De obicei debutul său este brusc; uneori¹, el este precedat de o stare prodromală asemănătoare unei gripei. Cefaleea frontală sau retroorbitală, redoarea cefei și febra (38—40°) sînt simptomele frecvente ale unei meningite aseptice.

Febra este însoțită de o stare generală proastă, fotofobie, greață, vărsături și mialgii. Uneori, apar somnolență, stare confuzională și chiar comă.

Examenul neurologic evidențiază redoarea cefei, semnele Kernig și Brudzinski, slăbiciune (la unele cazuri de infecție enterovirală), ocazional diplopie, dureri sau paretezii, ușoară asimetrie a reflexelor osteotendinoase și un semn Babinski discret.

Înainte, în timpul și după sindromul meningian pot însă apărea și ale simptome (parotidită, în cazul unei etiologii urliene și rașul maculopapulos sau erupțiile veziculare sau peteșiale, în infecțiile cu unele tipuri de virus ECHO și *Coxsackie*; acestea afectează de obicei fața, ceafa sau chiar întregul corp).

LCR este limpede, cu o pleiocitoză de 25—400 de monocite/mm³ (uneori în jur de 3 000 de elemente/mm³); în primele 24—48 de ore de la debut, în LCR predomină însă polinuclearele. În câteva zile numărul elementelor în LCR revine la normal. A fost însă semnalată, de către Wilfert (1969), persistența pleiocitozei lichidiene în meningita urliană. Herndon și colab. (1974) au găsit incluzii de aspect nucleocapsidar în celulele ependimale din sedimentul LCR, examinat cu ajutorul microscopului electronoptic.

În general, glicorahia și proteinorahia sînt în limite normale în meningita aseptică urliană; există, uneori, chiar o scădere a concentrației glucozei sau chiar o ușoară creștere a proteinelor din LCR. După Skoldenberg (1972) ar exista o corelație între concentrația proteinelor în LCR și vîrsta bolnavilor.

Neches și colab. (1968), studiind lacticdehidrogenaza în LCR, diferențiază o meningită aseptică virală și una bacteriană. După Beaty și colab. (1968), izoenzimele LDH 1 și 2 sînt crescute în meningitele aseptice virale, iar izoenzimele 4 și 5, în cele bacteriene.

Diagnostic. Diagnosticul meningitei aseptice este ușor de pus. El se bazează pe simptomatologia clinică, pe semnele obiective, pe exame-

colab., 1962; Lepov și colab., 1962; Böttinger, 1966), iar în prezent nu se știe cît la sută din cazurile de meningită aseptică revin virusurilor poliomielitice.

— Enterovirusurile, altele decît virusurile „polio”, reprezintă în zonele cu climat temperat aproximativ 75% din cauzele meningitei aseptice; virusurile ECHO — tipurile 4, 6 și 9, *Coxsackie* — tipurile A₇ și B₁—B₅ sînt cel mai frecvent incriminate.

— Virusul urlian este de asemenea o cauză frecventă a meningitei aseptice, mai ales în timpul epidemiei de oreillon; meningita urliană poate fi întîlnită, însă mai rar, la bolnavi fără parotidită.

— Virusul encefalitei de căpușă este și el incriminat în etiologia meningitei aseptice, însă în proporție redusă: apariția bolii numai în sezon cald și numai în acele zone geografice în care este prezent vectorul respectiv.

— Virusul coriomeningitei limfocitare.

— Virusul herpetic *simplex*; proporția meningitei herpetice este însă mică.

— Virusurile Epstein-Barr, varicelei-zoster, encefalomiocarditei și adenovirusurile au fost notate sporadic ca agenți etiologici ai meningitei aseptice.

¹ În cazul virusurilor poliomielitice, enterovirusurilor, arbovirusurilor și virusului coriomeningitei limfocitare.

nul LCR și pe datele epidemiologice. Laboratorul confirmă diagnosticul prin izolarea virusului din LCR¹, fecale (enterovirusuri, herpes), urină (oreion) și spălătura faringiană (enterovirusuri, oreion, herpes, virusul coriomeningitei) și/sau prin testele serologice (impracticabile în diagnosticul enterovirusurilor, datorită imensului număr de tipuri, însă de mare utilitate în diagnosticul oreionului, coriomeningitei limfocitare, arbovirusurilor etc.).

Diagnostic diferențial. Simptomatologia clinică, cât și modificările lichidiene nu sînt caracteristice unei meningite virale, diverși agenți infecțioși putînd determina o meningită foarte asemănătoare celei virale. Cel mai important dintre aceștia este *Listeria* (Youmans și colab., 1975). Aspectul clinic al bolii (mialgiile severe, tulburările gastrointestinale, iritația conjunctivală, icterul), anchetele epidemiologice (contactul cu rozătoarele sau cu apele stagnante contaminate cu dejecții ale rozătoarelor) și investigațiile serologice stabilesc diagnosticul de meningită prin *Listeria*.

O supurație de vecinătate (otită, mastoidită, sinuzită, osteomielită vertebrală, pahimeningită localizată) poate, de asemenea, determina o meningită aseptică cu pleiocitoză limfocitară, care însă poate avea o evoluție rapid-progresivă (Brunner, 1946).

Un meningism sau o meningită aseptică pot apărea în cursul unor boli inflamatorii (amigdalită, apendicită acută, pneumonie, endocardită, pielită etc.) (Schanno și colab., 1960; Sahs și Joynt, 1976).

Meningita septică poate fi ușor confundată cu meningita carcino-matoasă, însă prezența celulelor maligne în LCR este un element ce diferențiază meningita carcino-matoasă de cea virală (Little și colab., 1974).

În diagnosticul diferențial al meningitei aseptice nu trebuie omisă iritația mecanică sau chimică a meningelui, care poate fi urmată de un sindrom clinic similar meningitei aseptice; antibioticele, serurile, anesteticele, izotopii, chemoterapia pot constitui cauze ale unei reacții lichidiene identice meningitelor virale. După Thurzo și Nagy (1923), Backer-Grondahl (1934), Tartov (1945), Nichol (1967) Top și Wehrle (1972), boala poate fi asimptomatică; de obicei însă ea se caracterizează prin febră, dureri de cap, vărsături, agitație, redoarea cefei și semnul Kernig.

Uneori, după administrarea vaccinului antirabic Semple poate apărea o meningită aseptică (Comitetul pentru practică imunologică, 1967).

Evoluție. De obicei febra și celelalte simptome dispar într-un interval de 3—5 zile; de multe ori însă boala clinică durează în jur de două săptămîni. Reacția lichidiană limfocitară se menține mai multe săptămîni (Top și Wehrle, 1972).

Deși boala este considerată ca benignă, bolnavii pot avea deficite motorii reziduale mai mult timp. Kraus și colab. (1973) semnalează meningite aseptice, la copilul mic, cu virusul ECHO tipurile 6 și 11, a căror evoluție a fost fatală și la care s-au evidențiat, morfopatologic, tromboze vasculare și necroză hepatică. Lepow și colab (1962), urmărind pe o perioadă de aproximativ 4 ani bolnavii cu meningită aseptică, constată la unii dintre ei prezența unor complicații neurologice (con-

¹ Cu excepția virusurilor herpetice, toate celelalte virusuri asociate unei meningite aseptice sînt frecvent izolate din L.C.R.; spre deosebire de virusurile poliomielitice, virusurile *Coxsackie*, ECHO pot fi izolate în 50% din cazuri.

vulsii, alterări ale conștiinței, tulburări de vedere, sălbiciune etc.); la 50% din cazurile examinate de Lepow și colab., înainte de vindecare s-a evidențiat prezența unor tulburări motorii. La unii bolnavi s-a remarcat stare de slăbiciune¹, care uneori poate persista între 1 lună și 2 ani de zile; convulsiile și degradarea mintală au fost observate chiar după 3 ani de la dispariția simptomelor clinice (Lepow și colab., 1962)

Silverstein (1974) semnalează la o serie de bolnavi prezența edemului papilar, consecință probabil a nevritei optice sau a trombozei venei retiniene centrale.

Tratament. Tratamentul meningitei aseptice este simptomatic.

BIBLIOGRAFIE

- BACKER-GRONDAHL N. — *Acta chir. scand.*, 1934, 73, 485.
 BEATY H. N., OPPENHEIMER S. — *New Engl. J. Med.*, 1968, 276, 1 197.
 BOTTINGER M. — *Studies on Immunization with Inactivated and Live Poliovirus Vaccines*, Thesis, Stockholm, 1966.
 BRUNNER H. — *Intracranial Complications of Ear, Nose and Throat Infections*, Year Book Publ., Chicago, 1946.
 * * * Committee on Immunologic Practice, Communicable Diseases Center USPHS. Rabies Vaccine, Morbidity and Mortality Weekly Rep., 1967., 16, 19.
 HERNDON R. M., JOHNSON R. T., DAVIS L. E., DESCALZI L. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1974, 30, 475.
 KRAUS H. F., DIETZMAN D., RAY C. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1973, 126, 842.
 LENNETTE E. H., MAGOFFIN R. L., KNOUF E. G. — *J. Amer. med. Ass.*, 1962, 179, 687.
 LENNETTE E. H., MAGOFFIN R. L., SCHMIDT N. J., HOLLISTER A. C. — *J. Amer. med. Ass.*, 1959, 171, 1 456.
 LEPOW M. L., COYNE N., THOMPSON L.B., CARVER D. H., ROBBINS F. C. — *New Engl. J. Med.*, 1962, 266, 1 188.
 LEPOW M. L., CARVER D. H., WRIGHT H. T., WOODS W. A., ROBBINS F. C. — *New Engl. J. Med.* 1962, 266, 1 181.
 LITTLE J. R., DALE A. J. D., OKAZAKI H. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1974, 30, 138.
 NECHES W., PLATT M. — *Pediatrics*, 1968, 41, 1 097.
 NICHOL C. — *Neurology (Minneap.)*, 1967, 17, 199.
 SAHS A. L., JOYNT R. J. — Meningitis. În: „Clinical Neurology“ (ed. A. B. Baker, L. H. Baker), Hagerstown, Md., Harper și Row, New York, 1976.
 SCHANNO J. F., McDONALD J. J., PEACOCK B. F. — *Med. Ann. D. C.*, 1960, 29, 535.
 SKOLDENBERG B. — *J. infect. Dis.*, 1972, 4, suppl. 3, 1.
 TARTOV J. M. — *J. Amer. med. Ass.*, 1945, 129, 1 014.
 THURZO E., NAGY M. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1923, 79, 374.
 TOP F. H., WEHRLE P. F. — *Communicable and Infections Diseases*, C. V. Mosby Comp., St. Louis, 1972.
 WALLGREN A. — *Acta paediat. scand.*, 1951, 40, 541.
 WEHRLE P. F., JUDGE M. E., PARIZEAU M. C., CARBONARO O., MILLER M., ZINBERG S. — *N.Y. St. J. Med.*, 1959, 59, 3 941.
 WILFERT C. M. — *New Engl. J. Med.*, 1969, 280, 855.
 YOUNG G. P., PATERSON P. Y., SOMMER H. M. — *Biologic and Clinical Basis of Infections Diseases*. W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1975.
- ¹ În special la bolnavii cu meningită prin ECHO virusuri tipurile 6 și 9 (Wherle și colab., 1959).

3.5. NEUROINFECȚII ENTEROVIRALE

3.5.1. POLIOMIELITA

Poliomielita, denumită și „poliomielita anterioară acută”, „paralizia infantilă” și „boala Heine-Medin”, este o boală acută a sistemului nervos, determinată de grupul poliovirusuri.

Prima epidemie de poliomielită a fost semnalată în 1868; identificarea poliomielitei clinice a fost însă făcută de Heine, în 1840. Charcot și Joffroy (1870) atrag atenția asupra alterării celulelor din coarnele anterioare ale măduvei spinării în poliomielită. Mult mai târziu, Wickman (1905) sugerează faptul că boala are o fază anterioară parazitilor.

Cercetările de laborator au început după ce Landsteiner și Popper (1909) izbutesc să transmită poliomielită la maimuțele inoculate intracerebral cu suspensie de creier de la bolnavii decedați de poliomielită. De-abia în 1949, Enders și colab. cultivă virusul poliomieltic în culturi celulare. Punerea la punct, de către Dulbecco și Vogt (1954), a metodei plajelor a permis studii de clonare pentru selectarea mutantelor de virus poliomieltic.

Virusul. Virusurile poliomieltice (tipurile 1, 2 și 3) fac parte din familia *Picornaviridae*¹, genul *Enterovirus* (Melnick și colab., 1974).

Cele trei tipuri de virus poliomieltic se diferențiază însă între ele din punct de vedere antigenic.

Virionii au un diametru de aproximativ 270 Å. Sînt constituiți dintr-o moleculă liniară de ARN monocatenar, cu o greutate moleculară de $2,6 \times 10^6$ daltoni, corespunzînd la aproximativ 7 500 de secvențe nucleotidice (Granboulan și Girard, 1969). ARN, care reprezintă 30% din greutatea virionului, este înconjurat de o capsidă formată de 60 de subunități identice, care, probabil, sînt aranjate asimetric, pentru a forma un icosaedru cu 32 sau 42 de capsomere.

Virusurile poliomieltice nu au înveliș lipidic.

Se cunosc 4 proteine structurale majore ale virionului matur (VP_1 , VP_2 , VP_3 și VP_4), care reprezintă 70% din greutatea acestuia. O singură moleculă din fiecare aceste proteine este prezentată în fiecare din cele 60 de subunități structurale care formează capsida.

Epidemiologie. Un rol în distribuția și incidența poliomielitei și în apariția formelor paralitice de boală îl are virusul (tipul și tulpina), gazda (vîrsta, starea fiziologică și fondul genetic) și condițiile de mediu extern (igieno-sanitare, aglomerație).

Poliomielită este o boală cu incidență sezonieră în zonele temperate, cazurile cele mai numeroase fiind înregistrate vara și la începutul toamnei; în zonele cu climat tropical boala apare însă tot timpul anului.

¹ Denumirea de *Picornaviridae* vine de la *pico*=mic și *RNA*=acid ribonucleic.

Diseminarea virusului în natură este asemănătoare cu a celorlalte enterovirusuri¹, iar boala neurologică reprezintă un accident în evoluția virusului. Copiii sînt cei mai susceptibili de a face boala clinică.

După Horstmann (1963), în cursul unei epidemii de poliomielită, 90—95% din îmbolnăviri reprezintă infecții inaparente, 4—8% infecții minore și 1—2% complicații neurologice.

Infecția poliomielitică apare în familii (Francis, 1952). Copiii sub doi ani contribuie cel mai mult la transmiterea virusului (Fox și colab., 1961). S-a observat, de către Paul și colab. (1962) că, în intervalul de 4—5 zile de la administrarea vaccinului poliomielitic atenuat, majoritatea copiilor elimină virusul prin fecale. Poarta de intrare a virusului este orofaringiană.

Simptomatologie. După severitatea ei, infecția poliomielitică la om îmbracă o formă minoră (faza sistemică) și o alta majoră (faza neurologică).

Forma minoră, care corespunde stadiului enteric și viremic al infecției, este caracterizată, la majoritatea cazurilor, printr-o simptomatologie discretă sau chiar inaparentă. Există și cazuri la care apar vărsături, tulburări digestive, cefalee și febră, simptome care durează 1—4 zile. La cazurile respective este vorba de o infecție abortivă. Alți bolnavi au simptomatologie de meningită aseptică.

Forma minoră de boală are o perioadă de incubație de 1—3 zile, mai rar de 4—5 zile, timp în care virusul se multiplică în nazofaringe și în tractul digestiv inferior.

Forma majoră, care urmează formei minore, are o perioadă de incubație de 3—35 de zile (în mod obișnuit 4—10 zile) (Horstmann, 1963), după care se instalează febra, starea de rău, durerile și spasmele musculare, cefaleea, vărsăturile, urmate la 12—24 de ore de redoarea cefei. După 2—5 zile de cefalee apar paralizile; uneori, acestea apar fără o stare prodromală.

La copil, faza preparalitică este scurtă; la adult, ea este de obicei mai severă.

Virusul poliomielitic atinge în mod preferențial neuronii motori din coarnele anterioare ale măduvei (mai frecvent segmentele lombare, decît cele cervicale) și creierul.

După localizarea procesului lezional, există trei forme de poliomielită: *medulară*, *bulbară* și *polioencefalitică*.

În *forma medulară* de poliomielită, care este cea mai comună (aproximativ 90% din cazuri), sînt atinși neuronii motori spinali și, ca o consecință, apar paralizii, cu frecvența cea mai mare la extremitățile inferioare. Caracteristic este faptul că paralizile sînt asimetrice și mai mult proximale, decît distale; mai rar este afectată musculatura trunchiului. Paralizile pot progresa cîteva zile, dar după 10—15 zile de la fenomenele de invazie nu mai apar alte paralizii.

Musculatura afectată este flască și ea se atrofiază rapid (de obicei,

¹ Infecția se produce pe cale orală, iar virusul se multiplică în orofaringe și în tractul intestinal inferior. Fecalele sînt contaminate timp de mai multe săptămîni, iar eliminarea virusului pe această cale asigură transmiterea bolii de la om la om, în special la populația la care factorii social-economici sînt deficitari.

atrofia începe la 5—7 zile de la apariția paraliziei), fiind bine vizibilă după primele săptămîni de boală.

Forma bulbară de poliomielită este întâlnită în 10—15% din cazuri, iar în unele epidemii chiar la 23% dintre copii cu poliomielită și la 36% dintre adulți (Baker, 1949).

Ea poate fi urmarea unui atac inițial bulbar sau este etapa finală a unei evoluții ascendente, ca în sindromul Landry.

Cel mai des sînt atinși nucleii nervilor cranieni bulbari (paralizia musculaturii faringelui și laringelui). În multe cazuri a fost observată atingerea formației reticulate. Apar tulburările respiratorii. Respirația devine neregulată și bolnavul poate sucomba în timpul somnului sau în perioada de veghe (Plum și Swanson, 1959) (Plum, 1970). Tulburările de ritm cardiac pot fi uneori letale.

În forma bulbară, prin tulburările grave de hipoxie, poate apărea un tablou pseudoencefalitic, manifestat prin anxietate, neliniște și obnubilare. Mai rar pot apărea coma, cianoza și convulsiile, legate tot de insuficiența respiratorie.

Forma polioencefalitică este întâlnită la cazurile grave. Bolnavii sînt congestivi, prezintă hipertensiune arterială diastolică, tahicardie, modificări ECG, mioză, greață, vomă, tahicardie supraventriculară, edem pulmonar, hemoragii gastrointestinale și sfîrșit letal, în 24—72 de ore, în hipertermie.

După Baker (1949) și Plum și Swanson (1959), procesul lezional este în trunchiul cerebral și constă din hemoragii parțiale sau din leziuni necrotice ale substanței reticulate. Leziunile necrotice interesează micile celule ale ariei reticulate laterale (în cazurile cu aritmie respiratorie, dispnee) și celulele mari din aria reticulată medială (la cazurile cu tulburări cardio-respiratorii) (Baker și colab., 1950; Angela, 1957).

Leziuni grave distructive și procese infiltrative sînt prezente în partea inferioară a punții (Matzke și Baker, 1950).

Au fost însă descrise *sindroame encefalitice*, prin atingerea rombencefalului, diencefalului și a scoarței cerebrale.

Un tip special este *ataxia cerebeloasă*, caracterizată prin tremurături ale membrelor, trunchiului și capului; mai rar au fost descrise mișcările involuntare de tipul cloniilor, agitația motorie, tremurăturile oculare cu secuse nistagmiforme.

Harbitz și Scheel (1907), Marinescu și colab. (1929) și Pette (1942) descriu paralizii ale perechilor a III-a și a IV-a. Marinescu și colab. (1929), Bodian (1940), Pette (1942) descriu leziuni la nivelul lui *locus niger*.

S-au descris chiar sindroame parkinsoniene trecătoare (Marinescu și Drăgănescu, 1931; Thieffry și colab., 1959).

Forma cerebrală propriu-zisă este relativ destul de frecventă, dar fără expresie clinică. Au fost descrise excepțional hemiplegia și afazia (Glanzmann), anartria, paralizia facială (Stroe și colab., 1945). Nu sînt semnalate crize de epilepsie și tulburări de conștiință.

Examenul lichidului cefalorahidian. În LCR, apare o disociație prin pleiocitoză — de obicei cîteva zeci și mai rar cîteva sute de ele-

mente pe mm^3 —, cu proteinorahie în limite normale, în primele zile de evoluție. În săptămânile următoare, proteinorahia poate crește, în timp ce elementele celulare tind spre o citorahie normală; glico- și clorurorahia sînt normale.

Invazia sistemului nervos central. Experimental, s-a demonstrat că ambele căi — hematogenă și neurală — au rol în invazia virusului în sistemul nervos central. La om însă, calea hematogenă pare a avea rolul cel mai important (Bodian și Horstmann, 1965). Cercetări întreprinse de Nathanson și Bodian (1961 a) (1961 b) au demonstrat că invazia sistemului nervos central de către un virus poliomieltic necesită un stadiu de viremie. Nu este încă stabilit cum pătrunde virusul în sistemul nervos central în timpul viremiei; dealtfel, studiile moderne nu pot confirma vechile ipoteze că virusul ar pătrunde prin nervii oftalmici sau prin bariera hemato-encefalică, prin zone specializate de permeabilitate crescută. După Sabin (1956), virusul ar pătrunde în sistemul nervos central urmînd calea nervoasă periferică. În cursul viremiei, virusul ajunge în terminațiile nervoase ale țesutului infectat și apoi migrează de-a lungul axonului spre pericarion.

Morfopatologie. În poliomielită, sediul leziunilor este în substanța cenușie. Virusul are un neurotropism selectiv pentru celula neuronului motor central și medular și determină leziuni distructive ale acestuia.

Substratul morfopatologic al poliomielitei se caracterizează prin leziuni inflamatorii meningiene și vasculare, reacții gliale și degenerări neuronale.

Leziunile inflamatorii meningiene constituite de elemente limfomonocitare, la care se adaugă plasmocitele și polinuclearele (în special



Fig. 94. — Poliomielită. Corn anterior al măduvei: numeroși noduli neuronofagici; pe fondul unei infiltrații difuze nu se observă decît două celule, de asemenea alterate (St. Drăgănescu și Banu, 1941).

în primul stadiu de boală), sînt situate în special la nivelul măduvei, intensitatea maximă fiind în regiunea antero-laterală, dar mai ales, în șanțul comisural anterior. Ele se continuă în segmentul bulboprotuberanțial, procesul inflamator fiind de intensitate foarte mare la nivelul pedunculilor cerebrali și bazei creierului.

Leziunile vasculare constau din manșoane perivascularare, cu polinucleare la începutul bolii și limfomononucleare, mai tîrziu. Reacțiile gliale sînt condensate în jurul vaselor și depășesc uneori infiltrația hematogenă.

Degenerările neuronale sînt situate la nivelul celulelor neuronului motor periferic din coarnele anterioare, de la nivelul trunchiului cerebral și, uneori, în cortexul motor. Celulele radiculare motorii degenerază: se produce mai întîi o rarefacție și chiar o dispariție a corpusculilor cromatofili sau o hiper Cromatoză; ce conduce la conglobarea acestor corpusculi. Unele dintre aceste celule degenerate dispar și în acest caz cornul anterior apare ca un „deșert celular“, dînd impresia unei cicatrice vechi.

Nodulul neuronofagic este leziunea cea mai caracteristică în poliomieliță; celulele polinucleare invadează celulele ganglionare motorii, pe cale de degenerare, după care urmează o aglomerare a celulelor oligo- și microgliale, constituindu-se nodulul neuronofagic poliomieltic (fig. 94).

Acești noduli au fost însă observați și în neuronii senzitivi din ganglionii spinali (Marinescu și colab., 1929) sau chiar în cornul posterior (Nicolau și colab., 1951).

Formațiuni nodulare, uneori de dimensiuni considerabile, se găsesc în regiunile care nu au caracter motor. Acești noduli constituiți din elemente microgliale și din numeroase elemente hematogene, în special limfocite, au fost denumiți de Drăgănescu și Banu (1941) „noduli mezenchimo-gliali“.

Procesul infiltrativ tisular și cel inflamator vascular se sting în cazurile vechi de poliomieliță; rămîne hiperplazie glială, iar nodulii neuronofagici sînt înlocuiți cu mici focare gliale.

Procesul lezional în poliomieliță are sediul în axul spinal (zona antero-laterală și intermedio-laterală din coarnele anterioare), în special în umflătura cervicală și lombo-sacrată, în trunchiul cerebral, în cerebel și în emisferele cerebrale. Au fost însă semnalate leziuni și în ganglionii spinali (Marinescu și colab., 1929), ele fiind constituite din procese infiltrative interstițiale limfocitare, din degenerări ale celulelor nervoase, cu formarea de noduli neuronofagici, și din hiperplazia capsulei.

Leziunile din trunchiul cerebral, ce constau din infiltrația difuză gliomezencehimală, perivascularite, focare gliale interstițiale și noduli neuronofagici, sînt situate în zona din jurul ventriculului al IV-lea (fig. 95, 96), podișului bulbar și la nivelul plafonului cerebelos (leziuni în nucleul acoperișului, dar mai ales în nucleul dințat).

De obicei leziunile în poliomieliță interesează atît substanța reticulată, cît și nucleii motori bulbari, și în special nucleul ambiguu. În substanța reticulată sînt prezente leziunile inflamatorii difuze, distrucția micilor celule ale ariei reticulate laterale și a celulelor mari din aria

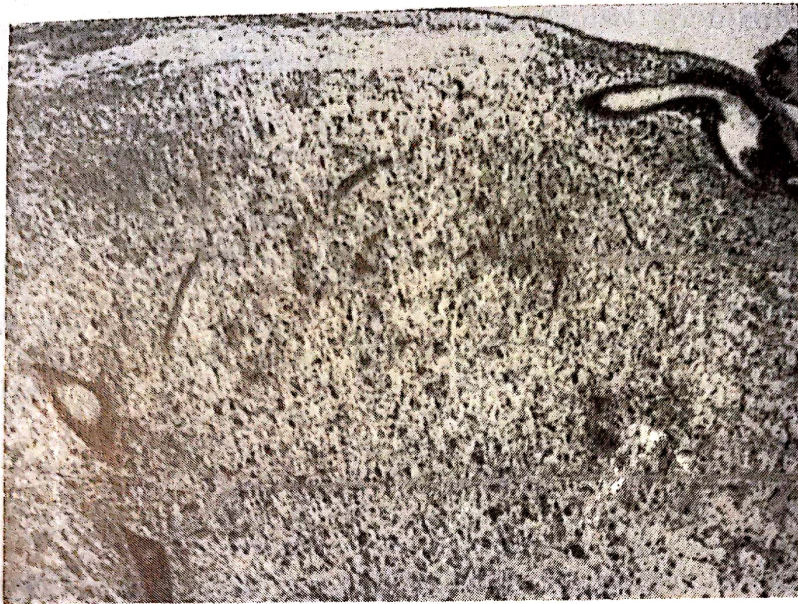


Fig. 95. — Poliomielită. Planșeul bulbar al ventriculului IV: infiltrații perivascularare și infiltrații interstițiale intense în nucleul senzitiv al vagului, în nucleul vestibular etc. (St. Drăgănescu și Banu, 1941).

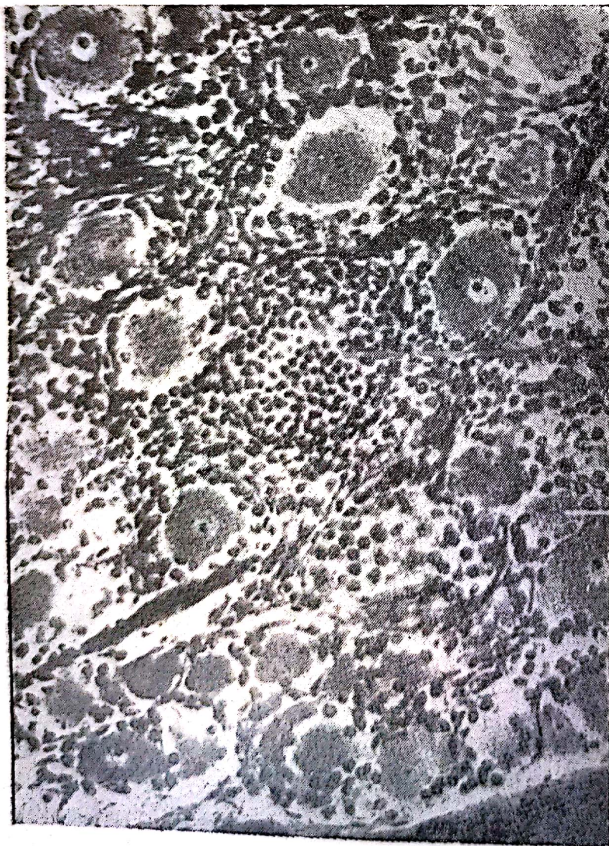


Fig. 96. — Ganglion spinal cervical: infiltrație limfocitară interstițială cu un nodul neuronofagic (în centru). (St. Drăgănescu și Banu, 1941).

reticula
colab.
bară
nucleul
cese in
și leziu

inferio
vascula
zintă r
foarte
1951).

L
scoarțe
găsesc

E
primă
deră c
definit
mai p
lungi
rind, r

I
în car
îndeos

I
atenue
tatea
sistem
în tub
serici.
buind

a
prima
este c
tip II
vaccin

I
l
se vac
6 săpt
de la c

7
rie. La
I
liticele
I
secției
aparat

reticulată medială (Baker și colab., 1950; Angela, 1957). Drăgănescu și colab. (1958) descriu leziuni inflamatorii în substanța reticulată bulbară — bilateral —, mici hemoragii, glioză, degenerări neuronale în nucleul rafeului, extravazate sanguine în nucleul gigantocelular, procese inflamatorii în nucleii paragigantocelular și reticulat parvocelular și leziuni degenerative în pericarionii nucleului ambiguu.

Leziuni grave distructive și infiltrative sînt prezente în partea inferioară a punții, fapt ce explică moartea rapidă prin colaps cardiovascular, chiar în absența leziunilor bulbare. Cortexul cerebelos prezintă numai mici procese focale glio-leucocitare în zona moleculară și foarte rar leziuni degenerative ale celulelor Purkinje (Nicolau și colab., 1951).

Leziuni importante (neuronofagii) sînt uneori prezente la nivelul scoarței cerebrale. Ele sînt situate nu numai în scoarța motorie, ci se găsesc și în lobii parietal, occipital sau prefrontal.

Evoluție și prognostic. În ceea ce privește evoluția paraliziiilor, o primă apreciere se poate face după 2—3 luni de boală, cînd se consideră că absența recuperării motilității voluntare într-un teritoriu este definitivă. În general, cu cît revenirea motilității mușchilor afectați este mai precoce, cu atît recuperarea va fi mai bună, deși ea se poate prelungi pe o durată mai lungă. La baza acestei recuperări stă, în primul rînd, revenirea funcțională a motoneuronilor parțial lezați.

Prognosticul vital este grav în forma bulbară sau în tipul Landry, în care mortalitatea prin insuficiență respiratorie poate depăși 50%, îndeosebi la adolescenți și adulți.

Profilaxie. În profilaxia poliomielitei, astăzi se utilizează vaccinul atenuat de tip Sabin. Vaccinul conține virusul care-și menține proprietatea de multiplicare, însă care și-a pierdut puterea patogenă pentru sistemul nervos. Administrat pe cale orală, virusul-vaccin se multiplică în tubul digestiv și provoacă o viremie urmată de apariția anticorpilor serici. Virusul atenuat contaminează alte persoane nevaccinate, contribuind în acest fel la imunizarea populației.

Vaccinarea este indicată la:

a) Copiii între 6 săptămîni și 6 luni. Se administrează 4 doze: prima doză este cu vaccin tip I, a doua, la 6 săptămîni după prima, este cu vaccin tip III, a treia, la 6 săptămîni de la a doua, cu vaccin tip II și a patra, la 6 luni după aceea, este cu toate cele 3 tipuri de vaccin.

Fiecare tip de vaccin conține 200 000—500 000 DIC_{50} virus.

b) Adulții, cu excepția celor care circulă în zonele endemice, nu se vaccinează cu tipul III. Prima doză este cu tipul I, cea de-a doua, la 6 săptămîni după aceea, este cu tipul II și cea de-a III-a doză, la 6 luni de la cea de-a doua, este cu tipurile I și II.

Tratament. Boala este de grup A, cu declarare și izolare obligatorie. La ora actuală nu se cunoaște nici un tratament specific.

Pentru durerile musculare și spasme sînt recomandate simpaticoliticele și căldura umedă, aplicate, de mai multe ori pe zi.

În cazul paraliziiilor respiratorii, tratamentul revine centrului sau secției de terapie intensivă, care dispun de personal specializat și de aparatura necesară.

După faza acută, tratamentul de recuperare devine necesar, urmărind prevenirea sau corectarea tulburărilor trofice și a atitudinilor vicioase, necesitând o colaborare a specialistului neurolog cu ortopezii și fizioterapeuții.

Posibilitatea reluării evolutive în poliomielită și relația poliomielitei cu scleroza laterală amiotrofică au fost evocate din nou de Mulder și colab. (1972), care amintesc că instalarea unei atrofii musculare progresive la mulți ani după o poliomielită acută a fost descrisă din 1875, de către Cornil și Sépnie și ulterior de Potts, în 1903, de Pinelli, în 1964 și de Campbell în 1969. S-a semnalat, de către Zilha (1962) și de către Poskanzer (1969 — cit. de Mulder), că bolnavii care au avut o formă paralică a poliomielitei au șanse mult mai mari de a prezenta ulterior o boală a neuronului motor (SLA). În intervalul 1942—1970, Mulder și colab. rețin dintre bolnavii internați în Clinica „Mayo” 34, care îndeplineau următoarele criterii: 1) istoric documentat de poliomielită acută; 2) ameliorare parțială a simptomatologiei motorii; 3) stabilizare clinică de cel puțin 10 ani; 4) apariția ulterioară a unui deficit motor progresiv cu amiotrofii.

În acest lot, s-a remarcat că poliomielita acută a fost în general severă, survenind în medie la 5 ani și conducând la sechele importante. Agravarea neurologică a debutat insidios în jurul vârstei de 45 de ani. Deficitul motor se manifestă atât prin accentuarea paralizii în teritoriile lezate anterior prin boala acută, cât și prin afectarea unor segmente anterior indemne. 25 de bolnavi din 34 au avut fasciculații și numai câțiva semnul Babinski. La nici unul dintre bolnavi nu au apărut tulburări de sensibilitate sau extrapiramidale. Electromiografic, traseele erau de tip neurogen, cu activitate spontană (fibrilații) în repaus, iar viteza de conducere motorie a fost normală. Evoluția a fost lent-progresivă; un singur bolnav a decedat prin paralizie bulbară în lotul urmărit în medie 12 ani.

Se poate aprecia că acest sindrom are o specificitate autentică și survine mai frecvent decât ar fi posibil printr-o simplă coincidență, autorii considerându-l deosebit de SLA.

Interpretarea sa este însă controversată. S-a sugerat ca explicație fie recrudescența infecției virale, fie vulnerabilitatea particulară în cursul procesului de senescență a celulelor lezate în decursul bolii acute.

3.5.2. ALTE INFECȚII ENTEROVIRALE ALE SISTEMULUI NERVOS

Acest grup deține un loc foarte important în patologia sistemului nervos central și în cea musculară.

Este stabilit că enterovirusurile (virusurile poliomieltic, *Coxsackie* și ECHO) fac parte, ca și rinovirusurile, din familia *Picornaviridae*.

Denumirea de virusuri *Coxsackie* vine de la localitatea în care Dalldorf și Sickles (1948) au izolat prima tulpină, iar cea de virusuri ECHO, de la caracteristicile lor (*E*=enterice — prezente în tractul gastrointestinal la om; *C*=citopatogene în culturi celulare; *H*=human;

O=orphan — în momentul descoperirii lor nu au putut fi net asociate cu o boală).

Atît virusurile *Coxsackie*, cît și virusurile ECHO sînt similare cu virusul poliomieltic, în ceea ce privește dimensiunea (21—30 nm), forma (particule de formă icosaedrică, fără înveliș), stabilitatea (rezistente la solvenți lipidici, stabile la temperatura camerei și la pH-ul 3—5 timp de peste 3 ore) (Dulbecco și Ginsberg, 1973), greutatea moleculară, compoziția chimică (conțin o singură moleculă de ARN, iar conținutul în baze este diferit de la un grup la altul) (Mattern, 1962) și ciclul de replicare (sinteza ARN și a proteinelor virale și formarea de particule virale noi au loc în citoplasma celulelor) (Penman, 1965; Dales și colab., 1965).

3.5.2.1. VIRUSURILE COXSACKIE

Au fost grupate, după leziunile pe care le determină la șoarecele nou-născut, în două grupuri:

— *grupul A*, caracteristic prin leziunile de miozită difuză cu infiltrație inflamatorie acută și necroză în mușchi. În acest grup sînt incluse 23 tipuri.

— *grupul B*, caracteristic prin zonele de degenerescență în sistemul nervos central și în mușchii scheletici și prin procesele inflamatorii ale părții dorsale a labei piciorului, pancreasului și miocardului. În acest grup sînt incluse 6 tipuri.

Epidemiologie. Epidemiologia este similară celorlalte enterovirusuri. În zonele cu climat subtropical și tropical infecțiile sînt comune tot timpul anului, iar în cele cu climat temperat, fără să se cunoască cărui fapt se datorește aceasta, ele apar în sezonul de vară.

Infecția este transmisă de la o persoană la alta, aceasta fiind în directă relație cu factorii social-economici. S-a constatat, de către Horstmann și Yamada (1968), că în zonele sărace, unde condițiile de igienă și de nutriție sînt deficitare, 60% dintre copiii sub 3 ani elimină unul sau mai multe enterovirusuri, ceea ce nu se întîmplă în zonele cu un standard igienic și alimentar ridicat.

Manifestări neurologice. Virusurile *Coxsackie* determină, pe lîngă infecții inaparente, unele manifestări neurologice, a căror frecvență depinde de patogenitatea virusului și de susceptibilitatea individului-gazdă.

Odată ce infecția s-a produs, virusurile *Coxsackie*, cu excepția tipurilor A_{21} și B_2 — B_5 , care determină infecții respiratorii, se localizează în tractul digestiv; între a 5-a și a 16-a zi apar primele simptome de boală, care se caracterizează prin cefalee, greață, vărsături, mialgii și rash asemănător rubeolei sau de aspect maculo-papulos, localizat mai întîi la față, pe ceafă și pe torace, după care difuzează pe întreg corpul (frecvență mai mare la tipurile A_9 , A_{16} și A_{23} și mai mică la tipurile B_1 , B_3 și B_5) (Horstmann și Yamada, 1968). În mod constant, în infecțiile cu virusuri *Coxsackie* apare viremia la 2—3 zile de la primele simptome de boală. În jurul zilei a 8-a, apar diverse sindroame clinice:

Meningita aseptică. Este unul dintre sindroamele clinice ale infecției cu virusuri *Coxsackie*. Din datele furnizate în 1973 de Cen-

trul pentru controlul virusurilor, tipurile A₂, A₄, A₅, A₆, A₇, A₉ și A₁₆ și tipurile B₁, B₂, B₃, B₄ și B₅ au rol în etiologia meningitei aseptice. *Simptomatologia* meningitei (vezi „Meningita aseptică”) poate fi însoțită de faringită, infecție respiratorie, diaree, pericardită și rash. În zonele temperate survine epidemia, în special vara și toamna.

Examenul electroencefalografic evidențiază prezența de anomalii, în special la copiii sub 10 ani, caracterizate prin reducerea activității, până la accentuarea undei lente (Gibbs și colab., 1962).

LCR prezintă o pleiocitoză cu peste 100 de leucocite/mm³ (inițial 10—15% neutrofile, iar după 4 zile, numai limfocite), care pot ajunge până la 500 de elemente/mm³. Proteinele sînt ușor crescute (60—70 mg %), iar glucoza în limitele normalului.

Meningita evoluează în general 7—8 zile; foarte rareori au fost semnalate fenomene reziduale sau cazuri letale, ele fiind consecința complicațiilor neurologice.

Encefalomielita. Cazurile sînt puține la număr (Hew, 1976 b); majoritatea sînt determinate de tipurile B de virus *Coxsackie*. Sînt afectați copiii și în special sugarii (tipurile B₁ și B₅).

Din punct de vedere clinic, este caracteristică starea confuzională, letargia sau, foarte rar, agitația; Dery și colab. (1974) descriu crize convulsive; destul de frecvent apar hemipareză, fenomene cerebeloase, spinale, bulbospinale și de mielită secundare infecției cu virus *Coxsackie* tip B₄.

Bojinov și colab. (1974) citează cazul unui bolnav cu parkinsonism acut, care durează 1—3 săptămîni, asociat infecției cu virus *Coxsackie* B₂. Horstmann și Yamada (1968) arată că virusul *Coxsackie* B₂ determină o boală febrilă urmată de fenomene encefalitice, cu amnezie și dezorientare.

LCR este similar celui din meningita aseptică, însă el este hipertensiv.

Electroencefalograma este modificată.

Encefalomielita prin virusurile *Coxsackie* este foarte rar urmată de procese sechelare. Dery și colab. (1974) și Rowson și colab. (1975) semnalează persistența paraliziiilor în infecțiile cu tipurile A₇, A₉, B₁, B₄ și B₅.

Encefalomiocardita nou-născutului. Virusurile *Coxsackie* din grupul B (în special tipurile B₂ și B₃) sînt incriminate în apariția unei boli grave, cu debut brutal în primele două săptămîni de viață.

Simptomele dominante sînt de meningoencefalită și de miocardită (cianoză, dispnee, cardiomegalie).

Evoluția este variabilă, fiind cunoscute atît cazuri letale, cît și posibilitatea de vindecare.

Mialgia epidemică. Cunoscută sub denumirea de boala Bornholm (Sylvest, 1934), mialgia epidemică este una dintre cele mai importante boli musculare determinate de virusurile *Coxsackie*, ea fiind atribuită virusurilor de grup B. Curnen și colab. (1949) izolează virusul cunoscut astăzi ca virus *Coxsackie* B₁.

Mialgia epidemică este, așa cum reiese din denumirea ei, o boală epidemică, însă ea este limitată la zone mici sau la familii și este frec-

vent asociată cu sindroame, epidemice sau sporadice, de meningită aseptică sau de miocardită. Boala apare cel mai frecvent la adult și mult mai rar la copil. După o perioadă de incubatie de 2—5 zile sau chiar de peste 14 zile (Warin și colab., 1953), se ivesc primele semne clinice de boală, care cel mai frecvent constau din dureri localizate în partea inferioară a toracelui (pleurodinie) și cea superioară a abdomenului (la jumătate din numărul cazurilor și mai ales la copil) și chiar lombo-sacrat.

Uneori, sint afectați mușchii cefei sau pectorali; alteori, durerea este limitată la biceps sau alt grup muscular de la mână sau picior (Warin și colab., 1953).

Curnen (1960) semnalează prezența unei meningite la 3—5% dintre bolnavii cu mialgie epidemică.

Mult mai rar se asociază pericardita, miocardita, pleurezia, orhita sau pancreatita acută.

La examenul obiectiv musculatura este dureroasă, iar în zona cea mai dureroasă se constată o hiperestezie; auscultatoriu, frecături pleurale.

La examenul neurologic, nimic deosebit (forța musculară și reflexele osteotendinoase, nemodificate).

S-a descris de către Lepine și colab. (1952) și Brown (1953) prezența proceselor inflamatorii în mușchi în câteva biopsii, focarele inflamatorii și necrotice fiind similare cu cele de la șoarecele infectat experimental cu virusul *Coxsackie B*.

Paralizia facială „a frigore“. Au fost semnalate foarte puține cazuri de paralizie facială determinate de virusul *Coxsackie* (Navarranne și colab., 1966; Renaudet și Marchal, 1972). De la cazul prezentat de Navarranne și colab., s-a putut izola din fecale virusul *Coxsackie A₁₀*, iar în singele cazului respectiv s-a evidențiat o creștere în dinamică a anticorpilor față de acest tip de virus.

Infecții congenitale. Virusurile *Coxsackie B* determină o encefalomielită congenitală fatală.

Miopatii. O singură izolare de virus *Coxsackie A₉* a fost posibilă din mușchiul diafragmatic de la un copil în vîrstă de 11 ani, care prezenta o miopatie cronică (Tang și colab., 1975).

Chou și Gutmann (1970) și Mastaglia și Walton (1970) au descris incluzii *Coxsackie-like* în polimiozită.

Tratament. În meningitele aseptice prin virusuri *Coxsackie* tratamentul este simptomatic.

În encefalomielitele *Coxsackie* nu este recomandabilă instituirea corticoterapiei.

În mialgia epidemică, tratamentul nu pune probleme speciale, datorită benignității bolii. El este numai simptomatic. De asemenea, este contraindicată corticoterapia.

3.5.2.2. VIRUSURILE ECHO

Grupul cuprinde 33 de tipuri antigenice diferite.

Ele afectează cu predilecție copiii (Gravelle și colab., 1974). Pentru unele tipuri, calea de infecție respiratorie este mai frecventă decît cea orală. Virusul, odată ajuns în tractul respirator sau intestinal, infectează celulele respective și infecția poate rămîne localizată în aceste

celule sau se poate disemina și în această eventualitate apar febra și rashul, care, spre deosebire de cele întâlnite la adult, sînt constante la copil (Horstmann și Yamada, 1968). După Fenner și colab. (1974) tipurile 9 și 16 determină în mod mai frecvent apariția rashului decît tipurile 4, 6 și 18.

Virusurile ECHO pot invada sistemul nervos central, determinînd o meningită aseptică sau, mai rar, o encefalomielită.

Meningita aseptică. Din datele HEW (1976 a), meningita aseptică este determinată de tipurile 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 17, 18, 19, 30 și 31.

Simptomatologic, ea este similară cu meningita determinată de celelalte enterovirusuri, iar modificările lichidiene, cu excepția infecției cu tipul 9, sînt de asemea identice celor din meningita sus-menționată.

Durata meningitei este, de obicei, de 7—10 zile.

Encefalomielita. Dintre enterovirusuri, virusurile ECHO dețin ponderea cea mai ridicată în etiologia encefalomielitei.

Se cunosc următoarele *sindroame*:

1. Paralizii: se întîlnesc destul de rar și sînt de obicei tranzitorii¹. Foley și colab. (1959) semnalează, în infecțiile cu virusurile ECHO tipurile 1, 6, 9 și 30, paralizii reziduale.

2. Ataxie cerebeloasă acută: se întîlnește la copilul mic și este determinată de tipul 9 de virus ECHO (McAllister și colab., 1950).

3. Sindrom de tip Guillain-Barré (Parker și colab., 1960).

4. Nevralgie facială, sindrom vestibular, hemispasm facial cu tipul 1 de virus ECHO (Martin și colab., 1974).

5. Paralizie facială cu tipul 4 de virus ECHO (Wigand și colab., 1964).

Encefalomielita din cursul ECHO virusurilor are o evoluție favorabilă, letalitatea fiind destul de rar întîlnită.

Izolarea virusului din LCR este dovada convingătoare a infecției sistemului nervos.

3.5.2.3. ENTEROVIRUSUL TIP 71

A fost izolat recent în S.U.A., U.R.S.S., Bulgaria și Ungaria de la cazuri din focare epidemice. El determină meningite aseptice și encefalite cu un procent ridicat de decese. Cei mai afectați au fost copiii.

BIBLIOGRAFIE

- ANGELA G. C. — L'infezione poliomielitiche nelle sue correlazioni anatomo-cliniche, Torino, 1957.
- BAKER A. B. — Neurologic Signs of Bulbar Poliomyelitis. În: „Poliomyelitis. Papers and Discussions Presented at the First International Poliomyelitis Conference“, Philadelphia, Lippincott, 1949, p. 241.
- BAKER A. B., MATZKE H. A., BROWN J. R. — Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), 1950, 65, 9.
- BARNHART M., RHINES R., McCARTER J. C., MAGOUN H. W. — Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), 1948, 59, 368.

¹ De obicei, paraliziiile sînt de tip neuron motor periferic, prin afectarea motoneuronilor medulari. Rareori, prin afectarea bulbo-medulară, evoluția poate fi letală.

- MATTERN C. F. T. — *Virology*, 1962, 17, 520.
 MATZKE H. A., BAKER A. B. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1952, 68, 1.
 McALLISTER R. M., HUMMELER K., CORIELL L. L. — *New Engl. J. Med.*, 1959, 261, 1159.
 MELNICK J. L. și colab. — *Intervirology*, 1974, 4, 303.
 MULDER D. W., ROSENBAUM R. A., LAYTON D. D. — *Proc. Mayo Clin.*, 1972, 47, 756.
 NATHANSON N., BODIAN D. — *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1961 a, 108, 308.
 NATHANSON N., BODIAN D. — *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1961 b, 108, 320.
 NAVARRANNE P., DELPY J., NICOLAS I. J. — *Marseille méd.*, 1966, 103, 508.
 NICOLAU ȘT., HORNET TH., DINU R., MATEESCU S., SEPEANU D., FIRICĂ M. — *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1951, an II, 131.
 PARKER W., WILT J. C., DAWSON J. W., STACKIOW W. — *Canad. med. Ass. J.*, 1960, 82, 813.
 PAUL J. R., HORSTMANN D. M., REORDAN J. T., OPTON E. M., NIEDERMAN J. C., ISACSON E. P., GREEN R. H. — *Wld Hlth Org.*, 1962, 26, 311.
 PENMAN S. — *Virology*, 1965, 25, 148.
 PETTE H. — *Die akut Entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems*, G. Thieme, Leipzig, 1942.
 PLUM F. — Neurological Integration of Behavioral and Metabolic Control of Breathing. In: „Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium“ (ed. R. Porter), J. and A. Churchill, Londra, 1970, p. 159.
 PLUM F., SWANSON A. G. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1959, 81, 531.
 RENAUDET J., MARCHAL M. F. — *Méd. Mal. Infect.*, 1972, 2, 381.
 ROWSON K. E. K., HINCHCLIFFE R., GAMBLE D. R. — *Lancet*, 1975, i, 471.
 SABIN A. B. — *Science*, 1956, 123, 1151.
 STROE A., DRĂGĂNESCU ȘT., CONSTANTINESCU GH., TURCU I. — *Bull. Soc. med. Spit.*, 1946.
 SYLVEST E. — *Epidemic Myalgia, Bornholm Disease, Levin and Marksgaard*, Copenhagen, 1934.
 THIEFFRY S., MARTIN CH., ARTHNIS M. — *Sem. Hop. Paris*, 1959, 18, 4, 13315.
 THOMAS A., LHERMITTE J. — *Rev. neurol.*, 1929, 1, 1242.
 TANG T. T., SEDMAK G. V., SIEGESMUND K. A., McCREADIE R. S. — *New Engl. J. Med.*, 1975, 292, 608.
 WARIN J. F., DAVIES J. B. M., SAUNDERS F. K., VIZOSO A. D. — *Brit. med. J.*, 1953, 1, 1345W.
 WICKMAN I. — *Studien über Poliomyelitis acuta; zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Myelitis acuta*, S. Karger, Berlin, 1905.
 WIGAND E., BAUER H., BURMEISTER W. — *Arch. Kinderheilk.*, 1963, 169, 67.

3.6. INFECȚII ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL DETERMINATE DE VIRUSURI DIN GRUPUL HERPES

Virusurile *Herpes simplex*, *varicelă-zoster*, *Epstein-Barr* și *citomegalic* sînt incluse în același grup — Herpes. Toate aceste virusuri pot produce la om infecții latente care, în anumite situații, pot fi reactivate; de asemenea ele sînt implicate într-o varietate de boli ale sistemului nervos, iar unele¹ și într-o varietate de neoplasme (limfom Burkitt, carcinom nazofaringian și carcinom de col uterin) (Nahmias și Roizman, 1973).

3.6.1. VIRUSUL HERPETIC SIMPLEX

Are o dimensiune de 150—200 nm în diametru, este constituit dintr-un ADN, o nucleocapsidă (un diametru de aproximativ 100 nm) formată din 162 de capsomere, un înveliș derivat din membrana nucleară

¹ Virusul Epstein-Barr.

a celulei-gazdă (cele cu înveliș au infectivitatea mult mai mare decât cele fără înveliș).

Se cunosc două tipuri, distincte antigenic, de virus herpetic *simplex* (Nahmias și Dowdle, 1968; Plummer și colab., 1970; Nahmias și Roizman, 1973). Ele sînt denumite: tipul 1 — care determină leziuni să se comporte diferit în ceea ce privește afecțiunea nervoasă pe care o determină (Craig și Nahmias, 1973). Virusul herpetic *simplex* determină erupții veziculare recurente ale mucoaselor bucală și genitală, ale șilor stimuli (febră, leziuni ale rădăcinilor nervoase, raze ultraviolete, stresuri, ciclu menstrual etc.). Aceste erupții veziculare sînt ocazional însoțite de dureri radiculare (Behrman și Knight, 1954; Layzer și Conant, 1974) și sînt considerate ca fiind datorate atingerii, de către virus, a ganglionului senzitiv (Kibrick și Gooding, 1965; Roizman, 1965; Nahmias și Roizman, 1973; Baringer, 1975; Stevens, 1975).

Odată cu descrierea de către Smith și colab. (1941) a unei encefalite acute la un copil determinată de virusul herpetic *simplex*, atenția diverșilor autori a fost îndreptată asupra acestei probleme, ajungîndu-se la concluzia că numărul cazurilor de encefalită herpetică este anual mult mai mare decât al celorlalte encefalite produse de alte virusuri (Meyer și colab., 1960) și că majoritatea encefalitelor necrozante sînt determinate de virusul herpetic *simplex* (Meyer și colab., 1960; Rappel și colab., 1971); datele de microscopie electronoptică obținute de Vanderhaeghen și colab. (1966), Rappel (1973) și Sarubbi și colab. (1973) sînt elocvente în acest sens.

Boala herpetică primară cu tipul 1 de virus apare ca o stomatită la copii; cea cu tipul 2 de virus apare ca o erupție veziculară a mucoasei genitale și a suprafețelor cutanate din jur. În ambele tipuri de infecție se constată recidive, deși anticorpii seroneutralizanti sînt prezenți în sînge. Cu toate că este cunoscută latența virusului în ganglionul senzitiv (Stevens și Cook, 1971; Stevens, 1975), mecanismul producerii recidivelor în prezența anticorpilor nu este încă bine stabilit. Fenomenele dureroase radiculare, care precedă sau însoțesc erupția recidivantă cutaneo-mucoasă (Selmanowitz, 1971), sugerează faptul că în special nervii și ganglionii senzitivi pot fi implicați.

Încă de mult s-a descris prezența leziunilor inflamatorii în ganglionul Gasser la bolnavii cu erupție herpetică bucală (Howard, 1903; 1905). S-a observat, de asemenea, apariția unei leziuni herpetice bucale la bolnavii care au suferit intervenții chirurgicale pe trigemen (Cushing, 1904; Carton și Kilbourne, 1952; Carton, 1953; Ellison și colab., 1959). Studii experimentale întreprinse de Stevens și colab. (1972) și Baringer și Swoveland (1974) au demonstrat că virusul herpetic *simplex* are capacitatea de a persista sub formă latentă luni sau ani de zile în celulele ganglionare; el poate fi însă reactivat prin secționarea nervului periferic (Walz și colab., 1974). Nesburn și colab. (1976) provoacă o infecție oculară recidivantă prin iritarea nervului trigemen la iepurele cu boală herpetică latentă.

Tipul 1 de virus a fost izolat din ganglionul Gasser de la persoane adulte decedate (Bastian și colab., 1972; Baringer și Swoveland, 1973;

Plummer, 1973; Rodda și colab., 1973), iar tipul 2, din ganglionii 2 și 3 sacrați (Baringer, 1974); mai rar a fost izolat din ganglionii dorsali.

Așa după cum am menționat, infecția primară este contractată fie ca o stomatită în copilărie, fie ca o infecție genitală la adult, după care virusul migrează intraaxonal spre ganglionul segmentar, unde stă mai mulți ani sub formă latentă (Stevens, 1975; Baringer și Swoveland, 1974); sub acțiunea diversilor stimuli virusul se reactivează și revine la locul de unde a plecat, determinând o infecție recidivantă.

Existența encefalitei herpetice a fost mult discutată. Inițial a fost acceptată ca o realitate; a urmat apoi o perioadă de timp în care s-a manifestat un oarecare scepticism în ceea ce privește existența ei, însă datele de laborator, care au demonstrat în mod indiscutabil etiologia herpetică în unele encefalite (Cambier, 1955; Bernheim și Sohler, 1954), au permis autorilor să reafirme realitatea encefalitelor herpetice.

Virusul herpetic *simplex* fiind foarte răspândit sub formă latentă („biofita”), inaparentă, face dificilă stabilirea determinismului său în unele encefalite — atât la copil, cât și la adult. La aceasta se adaugă și faptul că din punct de vedere clinic encefalitele herpetice sînt greu de diferențiat de celelalte encefalite, mai ales în cazurile în care leziunea herpetică cutaneo-mucoasă este absentă. Izolarea virusului din LCR și decelarea în sînge a unui titru crescut de anticorpi herpetici în perioada de convalescență a bolii stabilesc etiologia herpetică a unei encefalite apărute în prezența sau chiar în absența unei leziuni herpetice cutaneo-mucoase. După Ross și Stevenson (1961), virusul herpetic ar fi incriminat în 19,6% din cazurile de encefalită studiate.

Este o boală foarte gravă, atât prin morbiditatea, cât și prin mortalitatea pe care le determină.

3.6.1.1. INFECȚIA HERPETICĂ NEONATALĂ

Infecția herpetică a nou-născutului este determinată în majoritatea cazurilor de virusul herpetic *simplex* tipul 2 și în mai mică măsură de tipul 1.

Ea se produce *in utero* (transplacentar), în cursul travaliului sau în perioada postnatală și este de extremă gravitate. În cazul infecției intrauterine apar și malformații congenitale (Sieber, 1966; South și colab., 1969; Florman și colab., 1973).

Boala se poate manifesta ca o infecție diseminată sau ca o encefalită.

Forma diseminată este relativ mai frecvent întâlnită la copiii cu o greutate subnormală (Wildi, 1961) și, mai ales, la cei născuți prematur (Wolf și Cowen, 1959). În această formă, la unele cazuri predomină numai atingerea hepatică (Lamy și colab., 1960), fie atingerea hepatică și corticosuprarenală (Tucker și Scofield, 1961), fie atingerea testiculară, pulmonară și cardiacă (Bernard și colab., 1961), fie atingerea hepatică și encefalitică (France și Wilmers, 1953).

Hovig și colab. (1968) citează cazuri la care leziunile rămîn limitate la piele sau ochi și nu se diseminează, deși pot recidiva.

În cazul atingerii cerebrale, în afara unei apatii și somnolențe, simptomele neurologice sînt în general absente. La unele din cazuri la

care apar fenomenele encefalitice, atât mama, cât și nou-născutul bolnav nu prezintă leziuni herpetice cutaneo-mucoase (Wolf și Cowen, 1959). Forma meningoencefalitică a infecției herpetice neonatale este mult mai rar întâlnită.

Boala apare la scurt timp de la ivirea leziunilor herpetice cutaneo-mucoase. Debutul său poate varia de la câteva zile până la 3 săptămâni sau chiar luni de la naștere (Zuelzer și Stulberg, 1952).

Clinic, ea se manifestă prin febră, hipertonie musculară, convulsii (Wildi, 1961; Haymaker și colab., 1958; Wolf și Cowen, 1959), bombarea fontanelei și semne meningiene (Nahmias și colab., 1970).

Lichidul cefalorahidian, de aspect xantocromic sau chiar hemoragic, prezintă o limfocitoză și o creștere a proteinelor (Haymaker și colab.; Wolf și Cowen, 1959). Rareori se observă fenomene de hipertensiune intracraniană.

Boala este extrem de gravă, atât prin evoluția sa letală, cât și prin sechelele neurologice. S-au semnalat însă cazuri de infecție herpetică neonatală cu fenomene meningoencefalitice la care evoluția a fost favorabilă (Lamy și colab., 1963; Gershon și colab., 1972; Frentz și colab., 1974).

Tratamentul cu substanțe antivirale (adeninarabinoză), deși acestea pot determina reacții adverse (Nahmias și colab., 1975), este de încercat.

Corticoterapia este controversată. Johnson și colab. (1972) consideră corticoterapia ca fiind indicată în tratamentul encefalitei herpetice asociate cu edem cerebral. Alți autori socotesc însă contraindicată corticoterapia în encefalita herpetică activă.

3.6.1.2. INFECȚIA HERPETICĂ LA COPILUL MIC

Apare la copii peste vârsta de 1 an, după o leziune herpetică cutaneo-mucoasă sau chiar în absența ei (Debbre, 1958; Brihay, 1959; Thieffry și colab., 1955). În această ultimă împrejurare poate fi însă observată prezența unei leziuni herpetice peribucale la mamă, cu câteva zile înaintea debutului clinic al encefalitei la copil, sau prezența unui herpes recidivant la una dintre persoanele din jur. În cazul citat de Thieffry și colab. (1955) fenomenele encefalitice s-au ivit cu 11 zile înaintea apariției veziculelor herpetice cutaneo-mucoase; absența herpesului în antecedentele copilului și creșterea titrului de anticorpi în cursul bolii determină pe autori să considere acest caz ca o primă infecție herpetică la copil peste vârsta de 1 an.

Simptomatologie. Evoluție. Clinic, meningoencefalita, în care etiologia herpetică a fost stabilită în mod cert, se traduce prin febră, convulsii, hemiplegie, o stare de torpoare, urmată de comă și sfârșit letal în 2—8 zile de la debut (Herzberg, 1959). La unele cazuri sînt prezente obnubilarea, paralizii ale nervilor oculomotori comuni, faciali și atingerea centrilor vasomotori (Genard-Costes Mariette, 1961).

Uneori, evoluția este favorabilă (Cambier, 1955; Bernheim și colab., 1954; Thieffry și colab., 1955). Sînt prezente redoarea cefei și modificări ale reflexelor osteotendinoase.

Lichidian, la majoritatea cazurilor se remarcă o pleiocitoză predominant limfocitară ($175-700$ elemente/ mm^3), cu albuminele crescute $0,46-1$ g‰ (Genard-Costes Mariette, 1961).

Examenul electroencefalografic a fost posibil la copiii de vîrstă mai mare, la care evoluția a fost favorabilă, atît în faza acută, cît și în convalescență (Bernheim și colab., 1954; Debbre și colab., 1955; Thieffry și colab., 1955). Sînt caracteristice alterările difuze lente constînd din unde ample și neregulate, cu maximum în regiunile posterioare, care se normalizează în cursul evoluției bolii, într-o perioadă mai scurtă sau mai lungă de timp.

3.6.1.3. INFECȚIA HERPETICĂ LA COPILUL MAI MARE ȘI LA ADULT

La copilul mai mare și la adultul tînăr, debutul este acut, cu simptomatologia obișnuită a unei encefalite (cefalee, febră, vărsături, obnubilare, convulsii). De obicei, apar unele particularități clinice, decelabile cînd evoluția nu este de la început brutală: unele bizarerii, tulburări de memorie, uneori cu elemente confabulatorii asemănătoare celor korsakoviene, incoerență, accese de bulimie (Shearer și Finch, 1964; Johnson și colab., 1972; Drachman și Adams, 1962).

Localizarea frecventă a leziunilor în lobul temporal se exteriorizează prin crize temporale (olfactive, masticatorii, gustative, „dreamy state”), afazie și hemianopsie omonimă.

Adesea sînt prezente semne de hipertensiune intracraniană (forma pseudotumorală).

Sînt neobișnuite cazurile de encefalită prelungită la bolnavi anergici (Price și colab., 1973).

LCR este hipertensiv, concentrația în proteine ușor crescută și glucoza în limite normale sau ușor scăzută (Sarubbi și colab., 1973); numărul de elemente este de obicei crescut (peste 500 de elemente polinucleare și limfocitare/mm³) (Adams și Miller, 1973; Sarubbi și colab., 1973); ocazional au fost citate cazuri, diagnosticate prin examenul biopsiei cerebrale, ca fiind encefalite herpetice, la care numărul de elemente în LCR este normal (Johnson și colab., 1972; Oxbury și MacCallum, 1973). Ca aspect, LCR este limpede; uneori, el este hemoragic sau xantocromic, aspect care după Miller și colab. (1966) are importanță în diagnostic.

Uneori, s-a constatat creșterea gamma-globulinelor în LCR (Rappel și colab., 1971). După Nahmias și Roizman (1973), prezența anticorpilor în LCR nu ajută în diagnosticul unei encefalite herpetice acute. MacCallum și colab. (1974), pe baza rezultatelor obținute prin testarea anticorpilor în sînge și în LCR, sugerează faptul că anticorpii din LCR se produc în creier.

Examenul electroencefalografic evidențiază apariția, la cîteva zile de boală, a unui tip de descărcări periodice și paroxistice de vîrfuri, uni- sau bitemporal (Upton și Gumpert, 1970; Smith și colab., 1975). Aceste complexe sînt asociate cu gravitatea bolii; la bolnavii fără aceste modificări EEG, evoluția este favorabilă (Elian, 1975). După unii autori (Illis și Taylor, 1972) specificitatea acestor modificări este pusă la îndoială. Rawls și colab. (1966) și Sarubbi și colab. (1973) au evidențiat modificări difuze EEG în alte stadii de boală.

După Olson și colab. (1967) și Johnson și colab. (1968), decelarea anticorpilor serici în titruri crescute nu este concludentă în stabilirea

Fig. 97. — Encefalită herpetică. Secțiune prin emisferul cerebral stîng: necroză în lobul temporal, în insulă și în *gyrus cinguli* (Hughes, 1969).



etiologiei herpetice a procesului encefalitic, ei putînd fi rezultatul reactivării unei infecții herpetice. Anticorpul IgM în serul nou-născuților demonstrează, după Nahmias și Roizman (1973), o infecție herpetică primară; acești anticorpi, care sînt persistenți, nu pot fi însă utili în diagnosticul unei infecții primare la persoanele de vîrstă înaintată.

Angiografia cerebrală și scintigrafia își au indicația în special în formele pseudotumorale, în care aspectul poate fi de proces expansiv de lob temporal.

Tomografia axială computerizată oferă elemente sugestive pentru diagnosticul encefalitei herpetice, începînd din ziua a treia de boală, prin apariția zonelor de densitate scăzută în lobul temporal, cel mai frecvent unilateral (Kaufman și colab., 1979).



Fig. 98. — Encefalită herpetică. Secțiune prin lobul temporal: se observă o intensă infiltrație inflamatorie în jurul vaselor corticale (Hughes, 1969).

Morfopatologie. În encefalita herpetică substratul morfopatologic are un caracter particular, caracterizat prin prezența leziunilor necrotice în substanța cenușie a creierului, cu o topografie predominant rinencefalică (fig. 97, 98), și existența concomitentă a incluziilor intranucleare în celulele nervoase și gliale din aceste forme de necroză.

La copilul mic trecut de 1 an sînt caracteristice, din punct de vedere anatomic, formele de ramolism localizate în polii temporali și occipitali. Microscopic, meningele este intens infiltrat cu elemente de aspect mononuclear, predominant în focarele de ramolism. În parenchim sînt prezente leziunile de necroză spongioasă, în special în circumvoluțiile caloso-marginale, leziunile de necroză din regiunea temporo-hipocampică și frecventele zone de necroză din frontala și parietala ascendentă, atît în cortex, cît și în subcortex (Brihay, 1959). Infiltrațiile perivasculare sînt prezente în ambele zone. În regiunea nucleilor centrali, capsula internă și coroana radiată, leziunile inflamatorii sînt de aspect difuz.

Incluziile intranucleare, foarte frecvente, în special în vecinătatea zonelor de necroză, sînt prezente atît în neuroni, cît și în celulele gliale.

În infecția herpetică diseminată, indiferent dacă boala îmbracă aspectul unei forme septicemice sau al unei meningoencefalite, leziunile morfopatologice sînt identice ca aspect.

Macroscopic, sînt prezente mici focare de aspect albicios, care nu sînt altceva decît zone de necroză.

Ele se caracterizează prin procese necrotic-hemoragice sau prin focare de rarefacție necrotică, localizate în cortexul cerebral (în special în lobul temporal, hipocamp și occipital), în comisura anterioară și hipotalamus și, mai rar, în nucleul roșu, protuberanță, cerebel, bulb și măduvă (Wildi, 1951; Znelzer și Stulberg, 1952; Haymaker și colab., 1958, Wolf și Cowen, 1959).

La unele cazuri se constată prezența neuronofagiilor sau a celulelor în *Kariorexis*, cu incluzii intranucleare și procese perivasculare limfo-monocitare și hemoragice, atît în leptomeninge, cît și în parenchimul cerebral.

Uneori, în substanța albă a creierului se observă alterări celulare degenerative și o reacție astrocitară.

În celulele nervoase corticale se constată marginația cromatinei nucleare și prezența incluziilor caracteristice herpesului.

Patogenie. Virusul herpetic este un virus ubicitar. El se poate găsi în organismul uman, în stare de virus biofit, în nevras sau în ganglionii spinali, unde poate subzista în stare de viață latentă.

De acolo, cu prilejul unui apel făcut de o zonă cu receptivitate anormală a tegumentului, el se poate angaja prin trunchiul nervos respectiv și poate determina o erupție cutanată. Aceste zone cu receptivitate anormal crescută pot fi prilejuite de modificări iritative locale, cataplasme, traumatisme sau de metabolismul celular modificat prin cauze emanînd din centrii nervoși superiori (herpes emotiv), sau, încă, de modificări metabolice celulare ocazionate de hormoni (herpes catamenial etc.). Văzute în acest mod, erupțiile de herpes nevralgic, adesea cele de herpes recidivant, uneori chiar erupțiile cu eflorescență peribucală pot fi considerate ca manifestări secundare ale unor procese

septinevritice localizate la trunchiul nervos al regiunii interesate (Nicolau).

O erupție de herpes tegumentar poate avea echivalentul său într-un organ care conține neuroni, afinitatea germenului fiind tot atât de marcată pentru epiteliul tegumentar, ca și pentru elementele nervoase. În acest fel se poate pune problema dacă procesul de dispersie a virusului pe cale nervoasă, centrifugă, nu ar putea explica, în anumite cazuri, unele tulburări funcționale trecătoare sau durabile ale diferitelor organe (pancreas, capsule suprarenale, cord, stomac, intestin etc.) (Nicolau).

Problema migrației virusurilor neurotrope prin nervi a dat naștere unor lungi discuții. Merge virusul prin teaca limfatică a nervului, prin spațiile limfatice intratronculare sau prin axoni?

S-a considerat că virusul herpetic, ca și virusurile rabic și poliomieltic, inoculat periferic, ajunge în sistemul nervos central pe calea axonilor. Problema a fost însă mult mai discutată până în 1923, când Marinescu și Drăgănescu (1923), pe de o parte, și Goodpasture și Teague (1923), pe de alta, au adus date asupra patogeniei infecției herpetice experimentale la iepure.

Autorii români, studiind în diverse etape procesul inflamator determinat de virus în trecerea sa de la locul inoculului (corneea) spre nevrax, constată în prima etapă leziuni inflamatorii în nervii ciliari, ganglionul oftalmic, ganglionul Gasser și rădăcina descendentă a trigemenului bulbar, pentru ca în cea de-a doua etapă virusul să difuzeze în restul sistemului nervos central, determinând leziuni inflamatorii maxime în zona de elecție (hipocamp), descrisă de Levaditi, Harvier și Nicolau (1935).

Goodpasture și Teague au arătat că virusul herpetic, inoculat pe corneea de iepure, ajunge în sistemul nervos central pe calea nervului trigemen. De asemenea, observă că virusul inoculat în mușchiul maseter se propagă de-a lungul nervilor motori sau de-a lungul nervului vag, dacă inoculul se face traheal.

Și un grup, și celălalt de autori ajung la concluzia că virusul herpetic inoculat pe corneea la iepure ajunge în nevrax pe căi nervoase. Migrația virusurilor neurotrope prin nervi a fost numită de Marinescu „odogeneză” (propagarea pe cale preformată), de Levaditi (1926) „neuroprobazie” (*probasion*=mers înainte), de Rose și Walthard (1925—26) „spontaneneurotropie”, de Goodpasture și Teague (1923) și de Olitski, Sabin și Cox (1935) „neuroinvazie”.

În ceea ce privește însă modul cum se propagă virusul de-a lungul căilor nervoase, interpretările date de Marinescu și Drăgănescu au fost diferite de acelea ale lui Goodpasture și Teague.

Primii autori au considerat că virusul herpetic se propagă prin interstițiul dintre fibrele nervoase, în timp ce Goodpasture și Teague au emis ipoteza unei propagări axonale.

Ulterior, interpretarea dată de Marinescu și Drăgănescu a fost admisă și de Bing și Walthard (1928). Mai târziu, Field (1952), reluând aceste experiențe, obține aceleași rezultate în ceea ce privește calea prin care virusul inoculat pe corneea sau în mușchiul maseter ajunge în

sistemul nervos central și conchide asupra propagării sale prin spațiile dintre fibrele nervoase.

Wright (1953), de asemenea, reluând în discuție problema propagării virusurilor neurotrope și în special a virusului herpetic, ajunge la aceeași ipoteză emisă de Marinescu și Drăgănescu. Injectând pe nerv, cu o anumită presiune, o emulsie de particule fine de cărbune, autorul constată că particulele ajung în ganglionul spinal prin spațiile dintre fibre. Datele obținute de Wright concordă cu acelea ale lui Margulis (1948), care, injectând torotrast în nervul sciatic, observă o migrare a acestei substanțe în perinerv, pînă în capsula ganglionului spinal.

Utilizînd tehnica de imunofluorescență, Johnson (1964) studiază patogeniza infecției herpetice la șoarecele sugar infectat pe diverse căi; constată la 24 de ore de la inocularea intracerebrală prezența fluorescenței în celulele leptomeningelui și endimului, iar la 48—72 de ore, aceeași fluorescență în celule neuronale și gliale din focarele submeningiene, fapt ce-i determină să considere că după inocularea pe această cale virusul se dispersează rapid în lichidul cefalorahidian, se multiplică în meninge și endim și apoi invadează neuronii și celulele gliale.

Prin inocularea extraneurală virusul se propagă spre sistemul nervos central atît pe cale naturală, cît și hematogenă. La animalele infectate intraperitoneal, fluorescența este pusă în evidență mai întîi în viscere (celule hepatice, splenice, pulmonare, renale, corticosuprarenale) și apoi în sistemul nervos central.

În creier fluorescența apare mai întîi în jurul vaselor și apoi în celulele neuronale și gliale. După autorul menționat, virusul se multiplică mai întîi în viscere și de aici, pe cale hematogenă, invadează sistemul nervos central. Teissier, Gastinel și Reilly (1924) au demonstrat că inocularea virusului în diverse viscere sau glande (ficat, rinichi, pancreas, suprarenală, splină, ovar, tiroidă, glande salivare) sau în măduva osoasă determină, în majoritatea cazurilor, apariția unei nevrașite, cu absența virusului și a leziunilor inflamatorii în organele inoculate. Cu această ocazie studiază, morfologic, și calea vegetativă (formațiunile cenușii vegetative abdominale, trunchiul simpatic etc.) pe care ar fi putut-o urma virusul în propagarea sa spre nevraș.

Drăgănescu și colab. (1954), luînd în considerare faptul că peretele intestinal este foarte bogat în interoceptori și că singura cale nervoasă de legătură cu nevrașul o fac căile vegetative, studiază morfologic propagarea virusului pe calea vegetativă, după inocularea sa în peretele intestinal la iepuri. Autorii pun în evidență prezența unor leziuni inflamatorii la locul de inoculare a virusului, în formațiunile vegetative ale regiunii celiace și periaortice, cît și în trunchiurile nervoase interganglionare. Localizarea procesului inflamator în aceste formațiuni reprezintă prima etapă a propagării virusului spre nevraș. În a doua etapă, virusul pătrunde în nevraș, urmînd calea lanțului simpatic, ramurilor comunicante, ganglionilor spinali, rădăcinilor rahidiene și, probabil, calea pneumogastriului. Rezultatele acestor experiențe le-au permis autorilor să demonstreze, încă o dată, că virusul herpetic urmează traiectele nervoase preexistente (fenomenul de „odogeneză“).

Evoluție. În general, encefalita herpetică are o evoluție destul de gravă, mortalitatea fiind, după Olson și colab. (1967), între 13 și 100% din cazuri.

După Drachman și Adams (1962) și Oxbury și MacCallum (1973), supraviețuitorii rămân cu deficiențe grave de memorie sau cu tulburări emoționale și de comportament.

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial se face cu encefalitele acute, cu encefalopatiile postinfecțioase (rujeolă, vaccină etc.), cu infecțiile bacteriene, micotice și parazitare și cu tumorile sau abcesele cerebrale (Radcliffe și colab., 1971).

Datele epidemiologice (mușcătura de artropod), absența simptomatologiei de lob temporal și aspectul EEG (lipsa caracteristicilor paroxistice focale, limitate la lobul temporal) servesc în diagnosticul encefalitelor prin arbovirusuri.

Existența unei boli virale cu 10—20 de zile înainte de apariția semnelor de encefalită are importanță în diferențierea unei encefalite herpetice de encefalopatiile postinfecțioase.

Diagnosticul diferențial dintre encefalita herpetică și encefalitele bacteriene sau micotice întâmpină mai puține dificultăți; un LCR cu pleiocitoză crescută, constituită predominant din polinucleare, cu glicorahie scăzută și cu prezența germenilor bacterieni sau micotici (evidențiați pe frotiurile colorate sau în culturi) este de mare importanță în diagnosticul unei encefalite bacteriene sau micotice.

Dintre infecțiile parazitare, toxoplasmoza cerebrală impune un diagnostic diferențial cu encefalita herpetică. După Townsend și colab. (1975), testul Sabin-Feldman și/sau tehnica de imunofluorescență indirectă de decelare a IgM servesc la identificarea unei toxoplasmoze cerebrale.

Diagnosticul de certitudine este posibil prin izolarea virusului din creierul bolnavului. Prelevarea biopsică trebuie efectuată precoce, din zona de elecție (lobul temporal). Oportunitatea biopsiei își are justificarea în administrarea tratamentului antiviral.

3.6.1.4. MENINGITA HERPETICĂ

Meningita herpetică poate apărea la indivizi fără leziuni cutaneo-muscoase anterioare sau concomitente (Hissard, 1933; Armstrong, 1953; Jambon și colab., 1942), deși în mod obișnuit ea precedă leziunile cutaneo-mucoase.

Studiind **etiologia** herpetică într-o serie de meningite limfocitare acute, cu sau fără leziuni cutaneo-mucoase, Afzelius-Alm (1951) ajunge la concluzia că în 20% din cazuri virusul herpetic este responsabil.

Data fiind ubicuitatea virusului herpetic în organismul uman, s-a pus întrebarea dacă virusul herpetic *simplex* este sau nu agentul etiologic al unor meningite limfocitare. După unii autori forma meningitică a infecției herpetice ar constitui o raritate. După Rezza (1953), frecvența meningitei herpetice ar fi de 7%. Adair și colab. (1953) studiază prezența virusului herpetic în 114 cazuri din 854 de meningite limfocitare și izbutesc să-l izoleze în 6 dintre acestea (5,3%). Din datele obținute de Sohier și Buissiere (1954) și Bernheim și Sohier (1954) reiese că implicarea virusului herpetic *simplex* în etiologia meningitei limfo-

citare este neînsemnată, izolarea virusului fiind posibilă numai într-unul din cele 242 de cazuri studiate (0,4%); la aceleași concluzii ajung și Quersin — Thiry (1956).

După diverși autori (Olson și colab., 1967; Terni și colab., 1971; Skoldenberg, 1972; Stalder și colab., 1973; Morrison și colab., 1974; Harford și colab., 1975), un număr destul de mare de cazuri de meningită limfocitară la adult sînt în relație cu virusul herpetic *simplex* tipul 2 (Craig și Nahmias, 1973), germenul fiind izolat la unul dintre ele din LCR sau din leziunile cutanate (Terni și colab., 1971; Skoldenberg, 1972; Craig și Nahmias, 1973).

Aspectul clinic al meningitei herpetice este identic cu cel al meningitelor Armstrong, urliană și leptospirotică. Se deosebește totuși de acestea prin durata mai lungă a perioadei sale febrile (în medie 13 zile, în loc de 6—8 zile) și prin prezența fenomenelor cerebrale supraadăugate (somnolență și epilepsie); componenta encefalitică în cursul unei meningite limfocitare herpetice este demonstrată de cazurile aduse de Pette (1929) și Brihaye (1959).

În general, meningita herpetică este benignă; au fost însă semnalate meningite recidivante (von Hoff și colab., 1975).

Fenomene minore de meningită (dureri de cap, febră etc.) au fost observate în infecția herpetică genitală; dealtfel, Ravaut și Darré (1904) au descris pleiocitoza lichidiană în herpesul genital.

3.6.1.5. RADICULITA HERPETICĂ

Behrman și Knight (1954), Layzer și Conant (1974) semnalează unele sindroame radiculare (dureri sau senzație de arsură) corespunzătoare sediului leziunilor cutanate herpetice recidivante. Sînt incriminate ambele tipuri de virus herpetic *simplex*, cele mai frecvente sindroame radiculare aparținînd tipului 2.

3.6.1.6. MIELITA HERPETICĂ ASCENDENTĂ

Forma ascendentă de mielită herpetică a fost descrisă de Klastersky și colab. (1972) și Craig și Nahmias (1973), ea fiind sau rezultatul unei invazii directe a virusului, sau un fenomen de autoimunitate.

Tratament. Tratamentul în infecția herpetică se referă la leziunea cutaneo-mucoasă și la fenomenele cerebrale (Fenobarbitalul, în tratamentul crizelor convulsive; Diazepamul, în *status epilepticus*).

În formele pseudotumorale, indicația unei decompresiuni neurochirurgicale este urgentă.

În boala herpetică au fost aplicate diverse substanțe cu acțiune antivirală, însă o statistică a rezultatelor reale obținute este greu de făcut, datorită, pe de o parte, stadiului de boală în care a fost instituit tratamentul, iar pe de alta, complicațiilor determinate de aceste substanțe.

S-a demonstrat acțiunea ioddezoxiuridinei în tratamentul herpesului cornean; din puținele date existente, după unii autori s-ar părea că această substanță ar fi eficace și în encefalita herpetică, deși Sarubbi și colab. (1973) o consideră inefficientă. De asemenea, s-a aplicat la un număr redus de cazuri cytozinarabinoza (Cytarabina), rezultatele obținute

sugerînd eficacitatea ei în tratamentul encefalitei herpetice. În experiențele lor, Griffith și colab. (1975) nu constată nici o diferență între animalele tratate și cele netratate, în ceea ce privește evoluția bolii; mai mult, Baringer și colab. (1976) observă că la iepurii cu encefalită herpetică tratamentul cu cytozinarabinoză are acțiune nefavorabilă.

Recent însă, s-a arătat, de către Chien și colab. (1973) și Alford și Whitley (1976), că adeninarabinoza (Ara-A, Vira-A, Vidarabina) are acțiune în tratamentul encefalitei herpetice la om, iar Griffith și colab. (1975) sugerează că Ara-A are acțiune asupra virusului din creier și o consideră ca un drog ce poate fi folosit în tratamentul encefalitei herpetice.

Whitley (1977), prin introducerea acestui drog, obține o reducere a mortalității prin encefalită herpetică la 28% și o vindecare fără sechele majore la peste 50% din cazuri.

Eficacitatea sa este cu atât mai mare, cu cât administrarea este mai precoce, la cei în stare de comă drogul nemaifiind indicat.

3.6.2. VIRUSUL VARICELA ZOSTER

A fost izolat de către Weller și Stoddard (1952). Face parte din grupul Herpes; are în compoziția sa un ADN dublu-catenar, o dimensiune de 80—120 nm în diametru și este constituit dintr-o capsidă cu 162 de capsomere și un virion icosahedric cu înveliș (Almeida și colab., 1962).

Varicela, caracterizată printr-o *simptomatologie generală* ușoară și printr-o erupție veziculară cu elemente de vîrstă diferită (macule, papule, vezicule și cruste), este o boală benignă. Cu toate acestea, ea poate fi însoțită uneori de unele complicații neurologice. Aceste complicații se întîlnesc la nou-născut (varicela congenitală și neonatală), la copil și la adult.

O infecție variceloasă intrauterină în prima decadă a sarcinei poate avea influență asupra fătului. Astfel, au fost semnalate corioretinite, anizocorie, nistagmus și atrofie corticală (Rinvik, 1969). Alți autori citează cazuri la care, pe lângă anomaliile amintite, sînt prezente crizele comițiale, deficitul mintal și hidrocefalia (La Foret și Lynch, 1971; McKendry și Bailey, 1973).

O infecție variceloasă intrauterină în ultima decadă a sarcinii este urmată la cîteva zile de la naștere de o varicelă tipică, însă foarte ușoară, datorită prezenței anticorpilor materni (Brunell, 1966). Cu excepția leziunilor viscerale și a prezenței de incluzii, în cazurile menționate de Ehrlich și colab. (1958), Steen și Pedersen (1959) și Pearson (1964) nu s-au observat leziuni nervoase.

3.6.2.1. DETERMINĂRI NEUROLOGICE ÎN CADRUL VARICELEI LA COPIL ȘI ADULT

În cursul varicelei au fost semnalate următoarele manifestări neurologice:

1. Meningoencefalită difuză, care se caracterizează prin stupoare, comă, rigiditate a cefei, crize comițiale și modificări electroencefalografice.

2. Ataxie cerebeloasă acută.
 3. Mielită ascendentă sau transversă.
 4. Poliradiculite și polinevrite (sindrom Guillain-Barré).
 5. Encefalopatii acute, cu infiltrație grasă în viscere (sindrom Reye).
- Incidența lor este de aproximativ 1/5 000 (Gibel și colab., 1960). Primele două manifestări ale bolii apar fie înaintea rashului cu câteva zile (Goldston și colab., 1963), fie pînă în 20 de zile de la apariția acestuia (Appelbaum și colab., 1953), cel mai adesea între ziua a treia și a opta după erupție.

3.6.2.1.1. MENINGOENCEFALITA VARICELOASĂ

Este foarte severă și se caracterizează prin cefalee, febră, vărsături, modificări senzoriale, semne de iritație meningiană (Appelbaum și colab., 1953) și, uneori, convulsii (Johnson și Milbourn, 1970).

Forma cerebeloasă de boală este mai puțin acută și se caracterizează prin ataxie, iritabilitate, somnolență, vărsături, disartrie și rigiditate a cefei (Appelbaum și colab., 1953; Johnson și Milbourn, 1970).

Rogers (1964), Basu (1966), Goldsmith (1968 a), Manning și Adour (1972), Nemet și colab. (1974) semnalează simptome de focar sau de atingere a nervilor cranieni, care, uneori, precedă rashul (afazie, hemiplegie, pupilă tonică unilateral, anizocorie, oftalmoplegie, paralizie de nerv VI, uni- sau bilaterală, și nevrită optică).

LCR prezintă o pleiocitoză de câteva sute de elemente limfocitare, concentrația în proteine/mm³ fiind normală sau ușor crescută (49—174 mg%).

Electroencefalografic, se constată o disritmie generalizată (Radermecker, 1956; Pennaneach și colab., 1953).

Aceste modificări electroencefalografice evidențiate în varicela complicată au fost însă observate și în varicela necomplicată, și aceasta în proporție destul de ridicată (22%) (Gibbs și colab., 1959). În varicela cu complicații neurologice, incidența convulsiilor variază după autori, și anume între 29% (după Boughton, 1966 a) și 52% (după Gibbs și colab., 1964).

În forma cerebeloasă modificările EEG sînt însă prezente la 20% din bolnavi, ele fiind caracterizate printr-o activitate excesivă de unde lente (Johnson și Milbourn, 1970).

După Gibbs și colab. (1964), 23% din bolnavii cu varicelă a sistemului nervos central prezintă modificări EEG, care persistă peste un an de zile; la cei cu crize comițiale în timpul varicelei acute, riscul modificărilor EEG este însă mai mare; la 44% dintre ei, după un an de boală, modificările EEG pot fi corelate cu crizele comițiale.

Evoluție. Forma meningoencefalitică este mult mai gravă decît forma cerebeloasă, în prima mortalitatea fiind de 5—35%, iar în cea de-a doua de 0% (Johnson și Milbourn, 1970). Din datele aduse de Dagnélie și colab. (1932), Bergman și Magnusson (1939) și de Appelbaum și colab. (1953) mortalitatea în varicela cu complicații ale sistemului nervos central este de numai 6 și, respectiv, 5%.

Ceea ce este de remarcat este faptul că un număr destul de mare (15%) de bolnavi au fenomene reziduale (întîrziere mintală, modificări

ale personalității, monopareză, hemipareză, parapareză, convulsii și tulburări de vorbire).

Morfopatologie. În substanța albă cerebrală și cerebeloasă sînt caracteristice demielinizările perivenoase bine delimitate, proliferările difuze gliale, prezente și în afara marginilor plăcilor de demielinizare (Bogaert, 1932 a). De asemenea sînt prezente perivascularitele cu limfocite și plasmocite, hiperplazia glială în straturile profunde corticale, fără leziuni neuronale degenerative. S-au mai notat degenerări de celule Purkinje. Aspectul morfopatologic este, deci, de leucoencefalită demielinizantă perivenoasă.

Patogenie. Varicela sistemului nervos central poate fi considerată ca o encefalită virală primitivă și ca o encefalomielită postinfecțioasă imuno-mediată.

Prezența infiltratelor perivascularare (Appelbaum și colab., 1953; Boughton 1966 a; Baker, 1935); Jenkins, 1965; Heppleston și colab., 1959), a proceselor necrotice (Swan, 1946; Bergman și Magnusson, 1939), evidențierea incluziilor și izolarea virusului din creier ar traduce rezultatul direct al invaziei sistemului nervos de către virus. Datele din literatură sugerează, însă, că invazia virală este posibilă numai în rare cazuri.

Există însă controverse în această privință, infiltratele inflamatorii putînd fi interpretate ca leziuni de encefalită virală primitivă, dar și ca leziuni de encefalomielită postinfecțioasă mediată celular, mai ales că demielinizările sînt prezente în măduva bolnavilor respectivi, iar incluziile, cu excepția celor observate de Nicolaides (1957), sînt în general absente.

Ceea ce susține și mai mult că encefalomielita variceloasă ar fi o encefalomielită postinfecțioasă imuno-mediată este și similitudinea patologică între aceasta și encefalomielita postvaccinală.

După Johnson și colab. (1978), encefalomielita postinfecțioasă sau parainfecțioasă reprezintă o entitate clinico-morfologică caracterizată prin: 1) simptome neurologice ce apar în asociere cu procesul infecțios; 2) zone focale de demielinizare în jurul venelor¹ sau subependimar, cu infiltrație mononucleară în jurul vaselor; 3) absența incluziilor și imposibilitatea izolării virusului.

După Griffith și colab. (1970) ar exista 4 criterii compatibile cu encefalomielita postinfecțioasă imun-mediată:

1. reacția proliferativă perivenoasă histiocitară și microglială;
2. procesele de demielinizare perivenoasă, cu reducerea numerică a axonilor;
3. infiltrația perivenoasă cu limfocite și mononucleare;
4. inflamația multifocală cu aceleași celule în pia mater și arahnoidă.

Cu excepția cazurilor citate de Soderling (1941), care sînt encefalomielite hemoragice, cazurile lui Roeder-Kutsh (1944), van Bogaert (1932), Zimmerman și Yannet (1931), Swan (1946), Waring și colab. (1942) se încadrează în criteriile patologice de mai sus.

¹ Există o similitudine între leziunea demielinizantă din encefalomielita alergică experimentală și encefalomielita variceloasă, ceea ce susține concepția că leziunea de demielinizare poate fi de natură alergică, generată fiind de limfocitele sensibilizate la proteina bazică a mielinei (Stone, 1961; Driscoll și colab., 1975).

3.6.2.1.2. MIELITE.

Au fost semnalate de diverși autori (Underwood, 1935; Appelbaum și colab., 1953; White, 1962; Warriier și Pillai, 1966; Boughton, 1966 a; Johnson și Milbourn, 1970). Cazurile descrise de autori erau paraplegii spastice sau flasce, prin mielită transversă sau ascendentă.

Examenul LCR prezintă o pleiocitoză cu 20—130 de elemente/mm³, cu concentrația în proteine pînă la 100—120 mg⁰/₀.

3.6.2.1.3. POLIRADICULONEVRITE (SINDROMUL GUILLAIN-BARRÉ)

Sindromul poliradicular a fost observat între vîrstele de 1 și 60 de ani (Miller și colab., 1956). Apare de obicei după varicelă (Charles, 1965; Das și Saha, 1965; Kanar și Mandal, 1965; Boughton, 1966 a; Zivin și Schwager, 1972) și mai rar precedă rashul (Miller și colab., 1956).

LCR prezintă disociație albuminocitologică.

3.6.2.1.4. SINDROMUL REYE

A fost descris de Reye și colab. (1963) ca o encefalopatie acută, severă, asociată unei disfuncții hepatice și infiltrații grase în ficat și rinichi. Ulterior, diverși autori (Bradford și Lathan, 1967; Huttenlocher și colab., 1969; Glick și colab., 1970 a) semnalează noi cazuri de sindrom Reye, care, după Norman (1968), Huttenlocher și colab. (1969) și Linnemann și colab. (1974) (1975), în 4—20% din cazuri este asociat unei erupții de variolă aviară. După Johnson și Milbourn (1970) sindromul Reye ca o complicație a varicelei ar avea o incidență de 5%.

Este însă binecunoscut că de la cazuri cu sindrom Reye au fost posibile izolări de virus *Coxsackie A* și reovirusuri (Utian și colab., 1964; Barr și colab., 1968), de *Coxsackie B₂* (Powell și colab., 1973), de adenovirus tip 3 (Dvorackova și colab., 1966), de poliovirus (Brunberg și Bell, 1974), de virus gripal tip B (Norman și colab., 1968 a), de virusuri paragripale 2 și 3 (Powell și colab., 1973); de asemenea, s-a semnalat asocierea sindromului cu rubeola, *Herpesul zoster*, vaccina, gripa A₂ și rinovirus (Schubert și colab., 1972).

S-a observat apariția unui sindrom Reye epidemic în cursul unei epidemii de gripă B (Linnemann și colab., 1974), astfel încît, luînd în considerare reușita izolării virusului gripal B și rezultatele serologice, o infecție gripală ar putea fi incriminată în etiologia acestui sindrom.

Boala afectează copiii — de la sugarul mic pînă la adolescent.

Din punct de vedere clinic, se caracterizează printr-o stare prodromală (infecție gastrointestinală sau respiratorie), după care se instalează vărsăturile și rapid comă, semne de hipertensiune intracraniană, cu edem papilar și convulsii focale cu generalizare. Frecvent, copilul are hepatomegalie și semne de hipoglicemie.

Evoluție. Boala durează 2—3 zile; sfîrșitul letal variază de la un autor la altul (27—75%).

EEG evidențiază o activitate lentă, difuză, de unde *delta*, care uneori revine la normal la cei ce supraviețuiesc (Chaves-Carballo și colab., 1975).

LCR este hipertensiv la aproximativ jumătate din cazuri, prezintă o ușoară pleicitoză (25—40 de celule mononucleare/mm³ sau, uneori, chiar 4—5 elemente/mm³) (Norman, 1968; Glick și colab., 1970) și scădere a cantității de glucoză.

În sânge, hipoglicemie, creșterea transaminazelor și a amoniului.

Morfopatologie. În cele mai multe cazuri, creierul este edemațiat. Microscopic, neuronii sînt tumefiați sau necrozați, fără alte semne de inflamație.

În viscere, cu deosebire în ficat și rinichi, se vede o infiltrație grasă. Infiltrația grasă a hepatocitelor și celulelor renale nu este însoțită de modificări inflamatorii sau de necroze. Incluziile au fost descrise în celulele hepatice (Tang și colab., 1975).

Tratament. Tratamentul în sindromul Reye constă în corectarea tulburărilor metabolice (hipoglicemiei, azotemiei și a edemului cerebral); echilibrarea funcției respiratorii și folosirea anticonvulsivantelor completează tratamentul.

3.6.3. HERPESUL ZOSTER (VIRUSUL HERPETIC ZOSTER)

Herpesul zoster este o boală acută a sistemului nervos, în care sînt afectați ganglionii spinali, omologii lor cranieni și rădăcinile posterioare și care se manifestă mai întîi prin dureri nevralgice și apoi printr-o erupție herpetiformă (eritemo-veziculoasă), localizate pe teritoriul cutanat înervat de rădăcinile atinse.

După Thomas și Howard (1972), leziunea este localizată în 19% din cazuri în regiunea cefalică, în 12% în regiunea cervicală, în 15% în regiunea toracică și în 18% în regiunea lombo-sacrată, incidența cea mai mare fiind deci în zonele ganglionilor senzitivi cervicali (C₃, C₄) și dorso-lombari (D₁—D₁₂ și L₁—L₃) (Head și Campbell, 1900; Hope-Simpson, 1965).

În Anglia, 3,4% din populație fac anual herpes zoster (Hope-Simpson, 1965); boala are o incidență mai mare (40%) la adulți (Hope-Simpson, 1965; Boughton, 1966 b), decît la copii (o incidență între 5 și 8% sub vîrsta de 19 ani) (Hope-Simpson, 1965; Rogers și Tindall, 1972).

Există grupe de bolnavi la care herpesul zoster apare cu o mai mare frecvență. Astfel, la copiii cu cancer incidența este de 9%, iar la cei cu boala Hodgkin, de 22% (Feldman și colab., 1973). La adulții cu cancer sau la cei tratați cu imunosupresive incidența este de asemenea ridicată (Rifkind, 1966; Goffinet și colab., 1972; Schimpff și colab., 1972); la cei cu Hodgkin sau cu alte limfoame, incidența este însă de 15—25% și, respectiv, 9%.

De asemenea, iradierea cu raze Röntgen și splenectomia (Sokal și Firat, 1965; Goffinet și colab., 1972) predispun la apariția leziunii.

Este cunoscut că în apariția herpesului zoster nu există o variație sezonieră, cum se întîmplă la varicelă (Miller și Brunell, 1970); absența acestor variații sezoniere în herpesul zoster și prezența cu precădere a herpesului zoster la adult și a varicelei la copil susțin ipoteza că în herpesul zoster este vorba de o reactivare a unei infecții latente, și nu de o reinfecție, cu toate că există date în literatură (Seiler, 1949; Berlin

și Campbell, 1970; Rado și colab., 1965; Thomas, 1971) care sugerează faptul că reinfectia, deși rară, poate avea loc.

În cursul unui herpes zoster, indiferent de localizare, pot apărea diverse complicații.

Astfel, în *herpesul cefalic* au fost semnalate complicații:

Senzitive și senzoriale. Așa după cum am menționat mai sus, *herpesul zoster* se localizează în 19% din cazuri în regiunea cefalică; după Burgson și colab. (1957), Hope—Simpson (1965), Thomas și Howard (1972), 94% dintre acestea prezintă un herpes zoster trigeminal și numai aproximativ 6% un herpes zoster otic (Thomas și Howard, 1972). La cazurile la care leziunile veziculare sînt prezente în cele 2/3 anterioare ale limbii, sînt atinse fibrele gustative ale perechii a VII-a (Payten și Dawes, 1972; Steffen și Selby, 1972). Au fost de asemenea semnalate cazuri de afectare a nervului optic, cu scăderea severă sau parțială a acuității vizuale (Sulzer, 1898; Veasey, 1919; Paton, 1923; Koch, 1939; Holm, 1941—1942; Parry și Laszlo, 1943; Edgerton, 1945; Jensen, 1948; Goldtfredsen, 1948; Harrison, 1965), consecință a unei nevrite retrobulbare, cu atrofie optică (Börner, 1952; Jensen, 1948; van Geertruyden, 1953; Quinteri, 1956; Pemberton, 1964; Ahmad și colab., 1969).

Motorii. Complicațiile motorii sînt, după Grant și Rowe (1961), în proporție de 5% din totalul cazurilor de herpes zoster. După Thomas și Howard (1972), complicațiile de nervi cranieni motori ar fi întîlnite în proporție de 12% la bolnavii cu herpes zoster al regiunii cefalice; pareza facială este cea mai frecventă (Edgerton, 1945; Kendall, 1957; Hope-Simpson 1965; Thomas și Howard, 1972) și poate fi de aceeași parte sau controlateral cu leziunea (Caspar, 1903; Murphy, 1897).

Pareza perechii a VII-a este de asemenea întîlnită, ea fiind asociată în sindromul Ramsay-Hunt cu herpesul zoster otic, cu herpesul zoster trigeminal sau cervical (Klippel și Aynaud, 1899; Edgerton, 1945; Devriese, 1968; Thomas și Howard, 1972) sau cu afectarea nervilor cranieni inferiori (Powell, 1930; Crabtree, 1968; Steffen și Selby, 1972).

Thomas și Howard (1972) semnalează concomitența parezei perechii a VII-a cu oftalmoplegia; după unii autori, oftalmoplegia apare la 3% din bolnavii cu herpes zoster cefalic. S-a constatat concomitența parezei perechilor a VII-a și a VIII-a de nervi cranieni (Crabtree, 1968; Payton și Dawes, 1972); majoritatea bolnavilor cu herpes zoster cefalic observați de Devriese (1968) au prezentat fenomene acustice și/sau vestibulare.

Pareza mușchilor oculari în herpesul zoster cefalic a fost observată între 7 (Edgerton, 1945) și 12% din cazuri (Hunt, 1909; Worster-Drought, 1923; Lloyd și Elliott, 1924).

Donohue (1946) citează o oftalmoplegie completă în herpesul zoster.

Nu sînt rare nici parezele izolate de nerv IV (Nucci, 1961; Herrmann, 1962), a ramurii motorii a nervilor V (Worster-Drought și Sargent, 1949), VI (Parry și Laszlo, 1943); Goldtfredsen, 1948; Moltke, 1953; Goldsmith, 1968 b), precum și paralizia diafragmului în herpesul zoster cervical (Halpern și Covner, 1949; Brostoff, 1966).

În *herpesul zoster al trunchiului și extremităților* complicațiile neurologice sînt de asemenea destul de frecvente.

Primele date asupra complicațiilor paretice ale membrilor superioare în herpesul zoster au fost aduse de Broadbent (1866); de atunci, literatura s-a îmbogățit cu alte noi cazuri.

După Thomas și Howard (1972), complicațiile paretice toraco-lombare apar în 3,4% din totalul cazurilor studiate. Parezele intercostale, în herpesul zoster toracic, apar la 11 zile de la erupție. Complicația cea mai frecvent întâlnită în herpesul zoster toraco-lombo-sacrat este cistita sau retenția urinară, care apar după erupție (Gibbon, 1956 (Izumi și Edwards, 1973; Richmond, 1974); la unii dintre acești bolnavi, simptomatologia nervoasă și pleiocitoza lichidiană sînt indicii ale unei mielopatii.

Encefalita zosteriană a fost încă de mult semnalată de Thalhimer (1924), iar recent ea a fost reactualizată; Appelbaum și colab. (1962) citează o serie de 14 cazuri între 12 și 87 de ani cu encefalită zosteriană, din analiza cărora autorii conchid că debutul bolii poate precede cu 3 săptămîni apariția erupției zosteriene sau poate avea loc după 11 zile de la o erupție zosteriană, localizată fie în regiunea cefalică, fie în regiunea toracelui și a extremităților.

Toko și Rado (1965) citează cazul unei meningoencefalite după terapia cu corticosteroizi, iar Kerawala (1965) și Pandi și Romanes (1966) semnalează — la bolnavii cu herpes zoster oftalmic — hemiplegie, convulsii și comă.

După Appelbaum și colab. caracteristice encefalitei zosteriene sînt: cefaleea, febra, vărsăturile, redoarea cefei, hiperesteziile și hemipareza, iar lichidian, pleiocitoza (0—500 de elemente/mm³) și creșterea proteinelor.

Ioncas și colab. (1968) descriu la un bolnav cu herpes zoster tulburări mintale, mioclonii, disartrie și pleiocitoză lichidiană.

Prognosticul encefalitei zosteriene este favorabil.

Mielita zosteriană — forma ascendentă — este de asemenea întâlnită (Hardy, 1876; Bruce, 1907; Wohlwill, 1924, Worster-Drought și McMenemey, 1934; Greenfield și Turner, 1939; Whitti și Cooke, 1947; McAlpine și colab., 1959; Boudin și colab., 1958; Bellavittis, 1931; Gordon și Tucker, 1945; Rose și colab., 1964). Ea debutează în general, după apariția erupției (4 zile pînă la 6 săptămîni); în foarte puține cazuri mielita precedă erupția.

McCormick și colab. (1964) semnalează apariția unei encefalomielite letale la un bolnav cu boala Hodgkin care a făcut un herpes zoster toracal.

S-au semnalat cazuri cu tablou clinic de mielită ascendentă, iar altele cu ataxie cerebeloasă, foarte multe cu evoluție clinică recidivantă.

Morris și colab. (1970) citează existența unor cazuri în care crizele convulsive și ataxia sînt prezente în mod obișnuit.

Nyberg-Hansen (1972) citează un caz de mielită cu 3 recăderi (la 3 și 7 săptămîni și la 16 luni).

În LCR, pleiocitoză marcată (pînă la 1 760 de elemente/mm³), cu 40% neutrofile și creșterea proteinelor (pînă la 180 mg%).

Letalitatea în mielita zosteriană este destul de ridicată (mai mult de jumătate din cazuri).

Polinevrita zosteriană. Primul caz de poliradiculonevrită cu pareză facială în cursul herpesului zoster, cu pleiocitoză lichidiană și



Fig. 99. — Herpes zoster: veziculă zosteriană și infiltrație limfocitară intradermică (St. Drăgănescu și colab.).

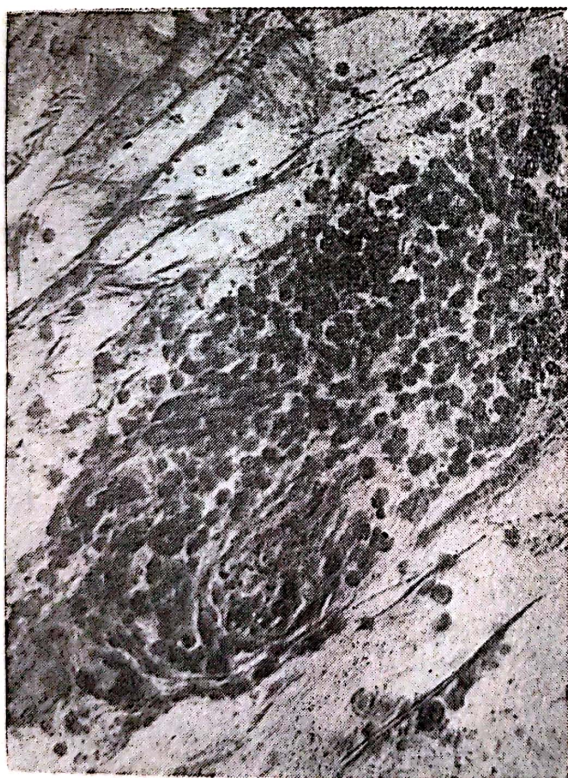


Fig. 100. — Herpes zoster: nerv degenerat și intens proces inflamator (St. Drăgănescu și colab.).

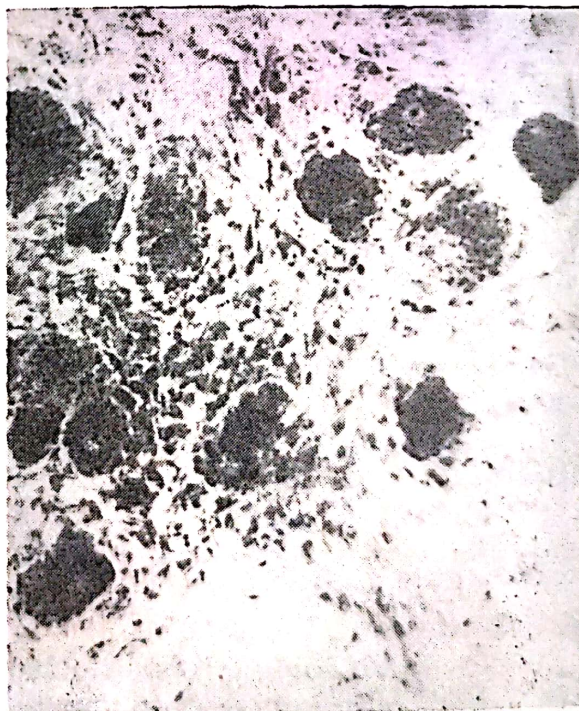


Fig. 101. — Herpes zoster. Ganglion spinal: infiltrație interstițială limfocitară și hiperplazia celulelor satelite corpusculare (St. Drăgănescu și colab.).

creștere a cantității de proteine, a fost menționat în 1924, de către Wohlwill. Recent, Dayan și colab. (1972) semnalează cazuri de poliradiculită zosteriană și constată că la aproximativ jumătate dintre acestea sînt afectați nervii cranieni.

Poliradiculonevritele apar de la cîteva zile pînă la două luni de la ivirea erupției zosteriene și sînt simetrice. În LCR este prezentă pleiocitoza și se constată creșterea proteinelor (50—300 mg%).

Morfopatologie. În herpesul zoster sînt prezente leziunile cutanate și nervoase.

Leziunile cutanate se referă la vezicula zosteriană, care este plină cu o serozitate și celule epiteliale degenerate ce provin din straturile profunde epidermice; în aceste elemente degenerate, al căror corp celular este umflat, se găsesc corpusculii zosterici. În derm și țesutul subcutanat sînt prezente intense procese infiltrative, constituite din polinucleare și limfocite, situate în jurul vaselor mici, dar mai ales în jurul fasciculelor nervoase și între fibrele nervoase, constituind procese de nevrită sau perinevrită intradermică. Uneori, acest proces inflamator se găsește în lungul fibrelor nervoase, pînă în țesutul celular subcutanat (fig. 99, 100).

Leziunile nervoase cele mai importante, în afară de nevrita intradermică, sînt situate în ganglionii spinali corespunzători zonelor cutanate afectate (fig. 101). Aceste leziuni ganglionare constau dintr-o infiltrație interstițială formată din limfocite și plasmocite și din degenerări ale celulelor nervoase de diverse grade, cu constituirea, uneori, a nodulilor neuronofagici sau chiar a nodulilor reziduali.

Aceleași leziuni inflamatorii se întîlnesc și în rădăcina posterioară și chiar în coarnele posterioare ale segmentului medular corespunzător ganglionilor spinali atinși. Este vorba în aceste situații de o radiculită, poliomielită posterioară sau mielită.

Procesul lezional mielitic, constituit din infiltrații limfocitare perivasculare, distrugerii celulare, proliferări gliale, corpi granuloși etc., este de obicei unilateral.

În cazul encefalitei prin herpes zoster sînt prezente leziunile infiltrative în trunchiul cerebral și în emisferile cerebrale.

În herpesul zoster cefalic leziunile sînt situate în ganglionii Gasser, oftalmic, geniculat etc. și sînt identice cu cele observate în ganglionii spinali.

Tratament. Nu se cunoaște un tratament specific. Pentru atenuarea erupției pot fi utile antihistaminicele. Durerile din zona oftalmică, în special, beneficiază uneori de carbamazepină. Administrarea de Levodopa a condus în mai multe cazuri la dispariția durerilor.

3.6.4. VIRUSUL EPSTEIN-BARR

Virusul Epstein-Barr a fost izolat, în 1964, de către Epstein, Achong și Barr, în culturi de celule limfoide obținute de la bolnavi cu limfom Burkitt.

El este asociat cu mononucleoza infecțioasă și are rol activ, nefiind un simplu „pasager” în etiologia limfomului Burkitt și a carcinomului nasofaringian.

3.6.4.1. COMPLICAȚII NEUROLOGICE IN CURSUL MONONUCLEOZEI INFECȚIOASE

Primele cazuri cu manifestări neurologice în cursul mononucleozei infecțioase au fost publicate de Johansen (1931) și Epstein și Dameshek (1931).

Cazul menționat de Johansen, deși neconfirmat serologic, prezenta febră, dureri de cap și rigiditate a cefei; LCR era hipertensiv, cu o pleiocitoză limfocitară discretă (16 elemente/mm³). Evoluția a fost favorabilă și în 6 săptămâni restabilirea a fost completă — atât clinic, cât și lichidian.

Cazul prezentat de Epstein și Dameshek, de asemenea neconfirmat serologic, prezenta o stare stuporoasă, ptoză palpebrală la un ochi și semne meningiene, iar la examenul LCR 30 de limfocite/mm³ și o creștere a concentrației în proteine; la examenul neurologic, semnul Babinski în dreapta. Și în acest caz, se constată restabilirea completă după o lună de zile de la debut.

Ulterior, Fledelius (1935), Sucher și Schwartz (1936) și Grell (1937) aduc alte noi cazuri de mononucleoză infecțioasă cu manifestări neurologice.

Dacă până în 1941 erau doar 13 cazuri de mononucleoză infecțioasă cu determinări neurologice (Thalander și Shaw, 1941), în anii care au urmat numărul lor a crescut, cifrându-se la câteva sute (Bernstein și Wolff, 1950; Leibovitz, 1953; Silverstein și colab., 1972; Gose și colab., 1973; Michel și colab., 1975).

După Silverstein și colab. (1972), manifestările neurologice pot fi chiar singurele semne clinice ale mononucleozei infecțioase, fără adenopatie, hepatosplenomegalie, faringite etc.

După Bernstein și Wolff (1950), procentul de complicații neurologice în mononucleoza infecțioasă este destul de scăzut (10%); ele apar între prima și a treia săptămână de la debutul clinic al mononucleozei (Leibovitz, 1953).

Aceste complicații se întâlnesc de obicei la vârstele tinere sub formă de encefalită, meningoencefalită, crize comițiale, radiculită, nevrite periferice (în special de nerv facial), mielite, crize de ataxie cerebeloasă, edem papilar, scotom, semne focale cerebrale și simptome de trunchi cerebral; s-au semnalat cazuri de sindrom Guillain-Barré¹, stări schizofrenice și paralizii respiratorii; Friedland și Yahr (1977) descriu simptome de aspect coreic, iar Yahr și Frontera (1975), diverse aspecte de neuropatii. Unii autori (Hafstrom, 1963) citează apariția de encefalomielite și nefrite, care pot dura 8 luni de zile.

Morfopatologie. Diversi autori (Allen și Kellner, 1947; Ricker și colab., 1969; Dolgopol și Hussin, 1949; Bergin, 1960; Carter și Penman, 1969) au adus date asupra leziunilor sistemului nervos central în mononucleoza infecțioasă. După acești autori, leziunile constau din congestie meningocerebrală, edem perivascular și pericelular, infiltrații, perivas-

¹ Grosse și Florino (1972), Weinstein (1973), Grosse și colab. (1973) (1975) și Stevens (1974) au incriminat virusul Epstein-Barr în etiologia unor cazuri cu sindrom Guillain-Barré, encefalită și mielită transversă, deși la unii dintre acești bolnavi lipseau semnele unei mononucleoze infecțioase.

culare cerebrale, degenerescenta celulelor nervoase din nucleii trunchiului cerebral și a celulelor Purkinje și infiltrații în nervii periferici.

Prezența leziunilor de demielinizare în substanța albă cerebrală i-a sugerat lui Ambler și colab. (1971) existența unei reacții imunologice sau alergice în patogeniza meningoencefalitei din mononucleoza infecțioasă.

Patogenie. Cercetările întreprinse de Lascelles și colab. (1973), Joncas și colab. (1974) au evidențiat prezența în LCR a anticorpilor față de virusul Epstein-Barr la bolnavii cu determinări neurologice în cursul mononucleozei infecțioase, fapt ce i-a determinat pe autori să considere aceasta ca o consecință a invaziei sistemului nervos de către virus. Totuși, Case Records (1974), decelând anticorpii față de virusul Epstein-Barr în LCR bolnavilor cu mononucleoză infecțioasă fără determinări neurologice, consideră că anticorpii din LCR sînt anticorpi de transfer.

Evoluție. În general prognosticul este bun, cu toate că aceste complicații sînt uneori destul de grave (comă, stări de decerebrare și decorticare). În cazurile cu encefalită sau cu sindrom Guillan-Barré poate apărea sfîrșitul letal (consecința parezei respiratorii și a leziunilor de trunchi cerebral). Unii bolnavi rămîn cu crize de epilepsie.

Tratament. Tratamentul este nespecific, simptomatic.

3.6.4.2. COMPLICAȚII NEUROLOGICE ÎN CURSUL LIMFOMULUI BURKITT

În limfomul Burkitt, frecvent la copiii și adulții tineri în Africa și foarte rar în S.U.A., au fost semnalate, de către Ziegler și colab. (1970), Arseneau și colab. (1975) și Banks și colab. (1975), diverse manifestări neurologice caracterizate prin paraplegie, atingeri ale nervilor cranieni, tulburări de conștiință, cu o pleiocitoză malignă în LCR. Aceste manifestări sînt consecința invadării tumorale.

După Ziegler și colab., procentul manifestărilor neurologice ar fi evaluat la 34—46 dintre bolnavii cu limfom Burkitt. Banks și colab. găsesc la 9 din cele 17 cazuri cu limfom Burkitt, studiate în S.U.A., atingeri ale meningelui sau ale sistemului nervos.

3.6.4.3. COMPLICAȚII NEUROLOGICE ÎN CURSUL CARCINOMULUI NAZOFARINGIAN

Luîndu-se în considerare izolarea virusului din tumoarea de carcinom nazofaringian, prezența anticorpilor față de acest virus în sîngele bolnavilor, s-a sugerat existența relației dintre virusul Epstein-Barr și carcinomul nazofaringian. Studii recente, întreprinse de Henle și Henle (1974), au demonstrat prezența în biopsiile de carcinom nazofaringian a ADN viral Epstein-Barr.

În carcinomul nazofaringian sînt prezente, pe lingă simptomele locale, atingeri neurologice care variază ca frecvență între 26 și 70%, ele fiind consecința procesului tumoral infiltrativ al nervilor cranieni sau a metastazelor în meninge și sistem nervos central (Lenderman, 1961; Bloom, 1969; Palmer și colab., 1973; Chakrabarti, 1974).

3.6.5. ENCEFALITA DIN BOALA CU INCLUZII CITOMEGALICE

Boala cu incluzii citomegalice¹ este o infecție virotică a omului și animalelor, în special a rozătoarelor, caracterizată prin prezența de incluzii intranucleare și intracitoplasmice în diferite organe, între care și în creier, dar mai ales în glandele salivare și pancreas. Frecvența mare a acestor incluzii în glandele salivare i-a determinat pe unii autori s-o denumească „infecția virală a glandelor salivare, cu generalizare“.

Boala este cunoscută încă din 1904, când Jesionek și Kiolemenoglou, pe de o parte, și Ribbert, pe de alta, au pus în evidență prezențe de incluzii în viscere și, respectiv, în viscere și glandele salivare la copii. Mult mai târziu, Goodpasture și Talbot (1921) asemuiesc aceste incluzii cu cele din glandele salivare ale cobaiului și propun termenul de „citomegalie“. În 1926, Cole și Kuttner demonstrează filtrabilitatea agentului prezent în glandele salivare ale cobaiului.

Studiind prezența incluziilor citomegalice în glandele salivare la 183 de copii morți din diverse cauze, Farber și Wolbach (1932) le evidențiază la 120% dintre aceștia.

„Virusul glandei salivare“ a fost izolat mult mai târziu (Smith, 1956; Rowe și colab., 1956; Weller și colab., 1957), iar denumirea lui de „virus citomegalic“ a fost dată de Weller și colab. (1960).

Virusul citomegalic face parte din grupul herpes. După Smith și Rasmussen (1963), Wright și colab. (1964) și Donnellan și colab. (1966) virionul său are o dimensiune de 110 nm în diametru și este constituit dintr-o capsidă icosahedrică cu 162 de capsomere.

Unii dintre virionii cu una sau două membrane în jur, cîștigate din membrana nucleară în timpul trecerii virusului în citoplasmă, au un diametru de 180—250 nm.

Este un virus ADN care conține lipide (Benyesh-Melnick, 1969; Wright, 1973).

Virusul citomegalic este ușor izolat din urină, salivă, sînge și din țesuturi prin inoculări pe culturi celulare de fibroblaști umani (Benyesh-Melnick, 1969). Mai recent au fost posibile izolări din secrețiile cervicale uterine (Medearis și colab., 1970; Reynolds și colab., 1973; Stagno și colab., 1975 a), lichidul amniotic (Davis și colab., 1971 a), laptele matern (Hayes și colab., 1972), fecale (Cox și Hughes, 1974) și din spermă (Lang și colab., 1974; Manuel și Embil, 1975).

Virusul a putut fi transmis la cobai prin inoculările suspensiei de glandă salivară în diverse organe, cu apariția de incluzii la locul de inoculare (Cole și Kuttner, 1926). Markham, folosind același material patogen, obține tot la cobai, la 18 zile de la inocularea subcutană, intraperitoneală și intravenoasă, incluzii în glandele submaxilare. Infectarea intracere-

¹ Denumirea de boală cu incluzii citomegalice provine de la aspectul morfologic al celulei cu incluzii (Goodpasture și Talbot, 1921, 1929), care se caracterizează printr-o dimensiune mare (20—35 μ) și o hipertrofie a nucleului (10—15 μ). Incluziile, unice și voluminoase, sînt în general intranucleare, iar cînd ajung la maturitate rup membrana nucleară și trec în citoplasmă. În contrast de fază și lumină ultravioletă, ele au un aspect granular (Dickman și Belamy, 1953); au caracter amfofil (Fouquet-Jacques Marie, 1956) și conțin acid dezoxiribonucleic. Particular este faptul că incluziile din celulele tubilor renali trec în urină și pot fi puse în evidență în sedimentul urinar.

brală determină o meningoencefalită mortală în 5—8 zile de la instituirea infecției. Inoculat intraplacentar la cobăițe gravide, virusul provoacă în 24 de ore moartea fătului, cu hemoragii subcutane și în viscere, leziuni grave hepatice și incluzii în organe, cu necroze viscerale (Markham și Hudson, 1936).

Epidemiologie. Boala cu incluzii citomegalice este foarte răspândită în natură. S-a demonstrat, de către Hanshaw (1966) și Stern și Elek (1965), că la copiii între 6 luni și 1 an de zile anticorpii față de virusul citomegalic sînt prezenți în proporție de 50%. Rowe și colab. (1956) și Stern și Elek (1965) au observat că la copiii peste vîrste de 1 an proporția de anticorpi crește la 50—80%, fapt ce demonstrează că infecția cu virus citomegalic este comună copilului și adolescentului.

S-a constatat însă că proporția infecției cu virus citomegalic este în strînsă legătură cu factorii social-economici ai populației respective, ea fiind mai redusă la populația cu un standard de viață ridicat (Farber și Wolbach, 1932; McCordock și Smith, 1934), decît la cea cu un standard de viață scăzut (Prawirohardje, 1938; Potenza, 1954).

În boala citomegalică, în afară de om, nu se cunoaște alt rezervor de virus și nu se știe dacă în transmiterea virusului intervine vreun vector. Faptul însă că virusul este prezent în salivă, urină (Rowe și colab., 1958) și în fecale (Cox și Hughes, 1974) sugerează că infecția la om poate fi asigurată prin contact direct. Izolarea virusului din spermă (Lang și colab., 1974; Manuel și Embil, 1975), din secreția cervicală uterină (Medearis și colab., 1970; Reynolds și colab., 1973; Stagno și colab., 1975) pune însă și problema transmiterii veneriene.

La copil boala se transmite *in utero*, pe cale transplacentară (boala citomegalică congenitală), și în momentul expulsiei sau prin laptele matern (boala citomegalică neonatală), ea fiind consecința unei infecții primare citomegalice a mamei.

Manifestări clinice. Boala cu incluzii citomegalice reprezintă la om o boală primară a copilăriei, în special a perioadei neonatale.

Ea se prezintă ca o infecție congenitală (infecție intrauterină) și ca o infecție neonatală (infecție în momentul expulsiei sau prin laptele matern) (Diezel, 1954; Haymaker și colab., 1954).

Sub forma sa encefalitică, boala este prezentă mai ales la nou-născut.

O infecție a fătului în a 3-a și a 4-a lună de viață embrionară (boala citomegalică congenitală) este urmată de embriopatii; aceste infecții nu sînt însă numai simple embriopatii, ci se produce o adevărată infecție a fătului, în general o encefalită, cu prezența de incluzii citomegalice în creier, în elementele mezenchimatoase perivascularare, în microglie, în celulele gliale subependimare, în astrocite și în celulele nervoase, concomitent cu incluzii în viscere, glandele salivare etc. În jumătate din cazuri se semnalează prematuritate, nou-născutul avînd diverse malformații cranio-cerebrale (microcefalie, hidrocefalie, microgirie, poncefalie, aplazie de emisferă cerebeloasă, absența bulbului și tractului olfactiv, calcificări intracerebrale în jurul peretelui sistemului ventricular și chiar în jurul canalului ependimar spinal, ependimită granulară, cît și leziuni de corioretinită), într-un mare procent fătul fiind expulzat mort.

O infecție a fătului în a doua jumătate a sarcinii sau a sugarului și copilului mic prezintă tabloul clinic al unei septicemii, cu hepato-splenomegalie, icter, purpură cutanată și eritroblastemie cu trombocitopenie, iar cerebral, o encefalită progresivă, cu întârziere mintală și simptome neurologice diverse (crize de epilepsie și corioretinită) (Malamud și colab., 1950). În aceste cazuri nu se găsesc malformații cranio-cerebrale, însă sînt prezente incluziile în neuronii cerebrali. La nou-născutul bolnav

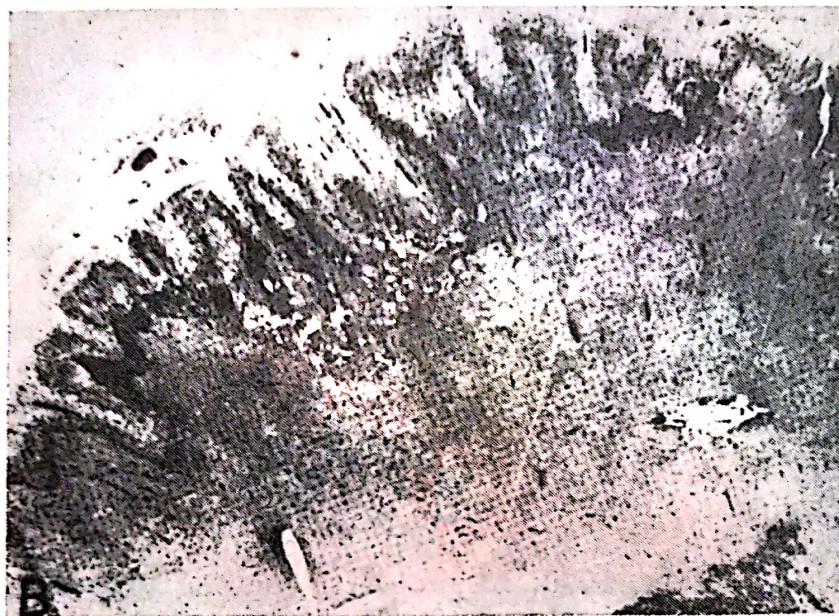


Fig. 102. — Boală cu incluzii citomegalice. Cortex cerebral: leziuni de microgirie și calcifieri; aceleași calcifieri în peretele ventriculului (Wolf și Cowen, 1972).

moartea survine în primele două luni de existență. La copii, chiar pînă la vîrsta de 5 ani, s-au semnalat cazuri de encefalite; uneori însă boala este depistată la necropsie, decesul fiind datorat altor cauze (infecție intercurrentă). Wolf și Cowen (1959) arată că dintr-un număr de 23 de cazuri nu s-a putut pune diagnosticul *intra-vitam* decît în două dintre ele, fie prin examenul radiologic care a evidențiat prezența calcifierilor periventriculare, cu hidrocefalie și existența unei corioretinite, fie prin decelarea incluziilor citomegalice în urină, în celulele de spălătură gastrică și în lichidul cefalorahidian.

La adult, boala este extrem de rară și are un caracter subclinic; la acesta, prezența anticorpilor serici fixatori de complement, izolarea virusului din țesutul adenoidian faringian sau din biopsia hepatică, cît și găsirea incluziilor citomegalice în celulele sedimentului urinar stabilesc diagnosticul (Rowe și colab., 1956).

Diagnostic paraclinic. Lichidul cefalorahidian poate prezenta o pleiocitoză și o creștere a proteinelor.

În sînge, titrul IgM specific poate fi crescut la nou-născutul cu infecție citomegalică congenitală. Celulele citomegalice, cu incluzii intranucleare, sînt prezente în urină. Este posibilă izolarea virusului din nazofaringe, sînge sau urină. Radiografia craniului arată, la peste 25% din cei sever afectați, calcifieri periventriculare, care trebuie deosebite de cele din toxoplasmoza congenitală.

Morfopatologie. În encefalita citomegalică congenitală sînt caracteristice leziunile de encefalomielită necrotică, cu calcifieri (fig. 102) localizate cu predilecție sub endimul ventriculilor laterali și în substanța albă și cenușie cerebrală (Diezel, 1954; Haymaker și colab., 1954; Courville, 1961; Bignami și Appicciuloti, 1964; Navin și Angevine, 1968; Wolf și Cowen, 1972). Aceleași leziuni necrotice cu calcifieri sînt prezente și în cerebel. În leptomeninge se observă infiltrații perivasculare limfoplasmocitare. Aceleași procese infiltrative, cît și noduli microgliali se observă și în parenchimul cerebral, în trunchiul cerebral și în măduva spinării.

Cazuri de encefalită citomegalică cîștigată au fost studiate, morfopatologic, de către Schneck (1965), Evans și Williams (1968), Dorfman (1973) și Schober și Herman (1974), aspectul lezional descris fiind însă similar celui din polioencefalita nodulară difuză. Nodulii microgliali sînt identici cu cei din encefalita citomegalică congenitală și sînt risipiți în cortexul cerebral, ganglionii bazali și în trunchiul cerebral.

Tratament. Boala cu incluzii citomegalice nu are încă un tratament. Au fost folosiți hormonii corticosteroizi, însă eficacitatea lor este controversată. Recent, s-a încercat tratamentul cu cytozinarabinozidă și adeninarabinozidă, cu rezultate promițătoare.

BIBLIOGRAFIE

- ADAIR C. V., GAULD R. L., SMADEL J. E. — *Ann. Inst. Med.*, 1953, 39, 675.
 ADAMS H., MILLER D. — *Postgrad. med. J.*, 1973, 49, 393.
 AFZELIUS-ALM L. — *Acta med. scand.*, 1951, 140, suppl., 263, 1.
 AHMAD M., BOWEN S. F., BURKE R. — *Canad. J. Ophthal.*, 1969, 4, 387.
 ALFORD C. A., WHITLEY R. J. — *J. infect. Dis.*, 1976, 133, A 101.
 ALLEN F. H., KELLNER A. — *Amer. J. Path.*, 1947, 23, 463.
 AMBLER M., STOLL J., TZAMALOUKAS A., ALBALA M. M. — *Ann. intern. Med.*, 1971, 75, 579.
 APPELBAUM E., KREPS S. I., SUNSHINE A. — *Amer. J. Med.*, 1962, 32, 25.
 APPELBAUM E., RACHELSON M. H., DOLGOPOL V. B. — *Amer. J. Med.*, 1953, 15, 223.
 ARSENEAU J. C., CANELLOS G. P., BANKS P. M., BERARD C. W., GRALNICK H. R., De VITA V. T. jr. — *Amer. J. Med.*, 1975, 58, 314.
 ARMSTRONG C. — *Publ. Hlth. Rep. (Wash.)*, 1953, 5, 16.
 BAKER A. B. — *Arch. Path. (Chic.)*, 1935, 19, 213.
 BANKS P. M., ARSENEAU J. C., GRALNICK H. R., CANELLOS G. P., De VITA V. T. jr., BERARD C. W. — *Amer. J. Med.*, 1975, 58, 322.
 BARR R., GLASS J. H. J., CHAWLA G. S. — *Canad. med. Ass. J.*, 1968, 98, 1038.
 BARINGER J. R. — *New Engl. J. Med.*, 1974, 291, 828.
 BARINGER J. R. — *Progr. med. Virol.*, 1975, 20, 1.
 BARINGER J. R., SWOVELAND P. — *New Engl. J. Med.*, 1973, 288, 648.
 BARINGER J. R., SWOVELAND P. — *Lab. Invest.*, 1974, 30, 230.
 BARINGER J. R., KLASSEN T., GRUMM F. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1976, 33, 442.
 BASTIAN F. O., RABSON A. S., YEE C. L., TRALKA T. S. — *Science*, 1972, 178, 306.
 BASU P. K. — *J. Indian med. Ass.*, 1966, 47, 183.
 BEHRMAN S., KNIGHT G. — *Neurology (Minneap.)*, 1954, 4, 525.
 BELLAVITTIS A. — *Riv. Neurol.*, 1931, 4, 337.
 BENYESH-MELNICK M. — Citomegaloviruses, În: „Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infection“ (ed. E. H. Lennette, N. J. Schmidt) Amer. Publ. Hlth. Ass., New York, 1969, p. 701.
 BERGIN J. D. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1960, 23, 69.
 BERGMAN R., MAGMUSSON J. H. — *Acta paediat. scand.*, 1939, 26, 31.

- WRIGHT H. T. jr. — Citomegaloviruses. În: „The Heroes Viruses“ (ed. A. S. Kaplon) Academic Press, New York, 1973, p. 353.
- WRIGHT H. T. jr., GOODHEART C. R., LIELAUSIS A. — *Virology*, 23, 419.
- WRIGHT G. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 1953, 46, 319.
- YABR M. D., FRONTERA A. T. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1975, 32, 132.
- ZIEGLER J. L., BLUMING A. Z., MOROZOW R. H., FASS L., CARBONE P. P. — *Blood*, 1970, 36, 718.
- ZIMMERMAN H. M., YANNET H. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1931, 26, 322.
- ZIVIN I., SCHWAGER V. A. — *Dis. nerv. Syst.*, 1972, 33, 742.
- ZUELZER W. W., STULBERG C. S. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1952, 83, 421.

3.7. COMPLICAȚII NEUROLOGICE ÎN CURSUL UNEI INFECȚII VIRALE RESPIRATORII

3.7.1. ENCEFALITA GRIPALĂ

Deși încă nerezolvată problema existenței sau inexistenței encefalitei determinate de virusurile gripale, un fapt este cert, și anume că în timpul marilor epidemii de gripă apar encefalite sau complicații neurologice. Astfel, în timpul pandemiei de gripă din 1918—1920 au fost semnalate determinări neurologice (Jordan, 1927), însă această pandemie a coincis cu epidemia de encefalită letargică și o evaluare corectă a cazurilor de encefalită gripală nu s-a putut face.

După unii autori, se pare că encefalita gripală și complicațiile neurologice asociate virusului gripal sînt destul de rare. Hochberg și colab. (1975) citează existența numai a 36 de cazuri de encefalită gripală apărute în timpul pandemiei de gripă asiatică din 1957. După Centrul pentru controlul bolii (1957) și după Kapila și colab. (1958), numărul de cazuri raportate în S.U.A. și India, la care se adaugă și cele 36 semnalate de Hochberg și colab. nu depășește cifra de 100.

Wells (1971) descrie unele complicații neurologice (mielopatii transverse acute, polineuropatii și mononeuropatii) ca secundare infecției gripale. Lipsa frecventă a datelor virusologice, serologice și morfopatologice pune în discuție această observație, cu toate că uneori există date serologice care, după unii autori, sînt totuși neconcludente, răspunsul serologic față de virusurile gripale putînd coincide cu o encefalopatie de altă etiologie, apărută în timpul epidemiei de gripă.

Izolarea virusului din țesutul cerebral (Flewett și Hoult, 1958; Kapila și colab., 1958) este însă o raritate. După unii autori reușita acestor izolări nu s-ar datora decît contaminării creierului, în timpul unor manipulări, de la țesutul pulmonar.

Acțiunea virusului asupra țesutului nervos, fie ea directă sau indirectă, nu pare însă să fie îndoieală, mai ales că în timpul epidemiilor de gripă crește numărul cazurilor de encefalite (Stuart-Harris, 1965).

După Flewett și Hoult (1958), din punct de vedere clinic există două tipuri de encefalită:

1. Tipul de encefalită acută, care apare în acmea bolii gripale și se caracterizează prin vărsături, iritabilitate, stupoare, semnul lui Babinski și comă cu sfîrșit letal în cîteva zile; LCR este de aspect normal.

La necropsie, cu excepția unei congestii cerebrale, în rest nimic deosebit.

De la unul dintre aceste cazuri a fost posibilă izolarea virusului din creier și din amestecul de plămîn și trahee.

2. Tipul de encefalită care apare între 3 zile și 2 săptămîni de la debutul bolii respiratorii clasice (Anderson și Juros, 1958; Kapila și colab., 1958) și se caracterizează printr-o stare confuzională și comă (la jumătate din cazuri sînt prezentate semne neurologice de focar). LCR este, la majoritatea cazurilor, normal (mai puțin de 10 elemente/mm³).

Acest tip de encefalită a fost observat la adulții tineri și niciodată la copii.

Bogolepov (1950), de asemenea, diferențiază două tipuri de meningoencefalită gripală:

- a) meningoencefalita hemoragică difuză;
- b) meningoencefalita hemoragică cu manifestări de focar.

Complicațiile nervoase la sugar și la copilul mic. În cursul unei infecții gripale sugarul și copilul mic prezintă un tablou clinic și evolutiv care are aspectul unui sindrom malign infecțios (Hutinel, 1893). Fenomenele toxice grave la copil, observate cu ocazia epidemiei din 1918—1919, sînt considerate de Koltîpin (1948) ca o expresie a atingerii sistemului nervos central.

După Alajouanine și colab. (1938), pe baza leziunilor observate, sindromul malign infecțios la copil este o encefaloză circulatorie, caracterizată prin edem, vasodilatație și chiar hemoragii. Pentru alți autori este vorba de perturbări de hemodinamică cerebrală (van Bogaert), iar după substratul morfolopatologic, de o meningoencefalită seroasă (Tucker, 1946; Koltîpin, 1948).

Complicațiile nervoase sînt determinate atît de tipurile A, A-1 și A-2, cît și de tipul B de virus gripal.

În cursul unei epidemii de gripă, în Anglia au fost semnalate fenomene de encefalită de trunchi cerebral, mielite și polinevrite (Leigh, 1946). Unii autori vorbesc, în cadrul complexelor simptomatice cerebrale, de neurogripă (Vizen, 1947) și atrag atenția asupra frecvenței meningitelor seroase, encefalitelor cu fenomene predominante vestibulare etc.

Meningoencefalita gripală este mai frecventă la copil decît la adult, și aceasta datorită sensibilității deosebite a sistemului nervos central al copilului față de virus (Dehterev, 1950).

Meningoencefalita gripală a sugarului se poate prezenta ca o formă:

- a) neurotoxică gravă, cu evoluție supraacută, cu comă precedată de convulsii și sfîrșit letal;
- b) convulsivantă pură, benignă;
- c) hemiplegică;
- d) meningiană (Marquezy și colab., 1953).

Problema complicațiilor neurologice a fost mult studiată și la noi în cursul epidemiei de gripă din 1952—1953 (Kreindler și Răzvan, 1953; Ionescu-Sisești și colab., 1953; Drăgănescu și Sterescu, 1956).

Cu ocazia studiului clinic făcut, Drăgănescu și Sterescu (1956) descriu, după o scurtă fază inițială febrilă, cu agitație, anxietate și fobofobie, instalarea unei stări de adinamie profundă, somnolență, obnubilă-

rea conștienței și comă cu sfârșit letal în 2/3 din cazuri; de asemenea, autorii semnalează sindroame meningiene. La examenul LCR s-a notat un lichid xantocromic, alteori intens sau ușor roz sau chiar limpede, cu o pleiocitoză moderată (3—50 de limfocite/mm³) și o creștere a globulinelor.

Cu ocazia epidemiei de gripă din 1957—1958 a fost semnalată o mai mare și mai gravă atingere a sistemului nervos central de către virusul gripal A-2 (Edelstein, 1958; Anderson și Juros, 1958; Bental, 1958; McConkey și Daws, 1958; Furtads, 1958, Drăgănescu și colab., 1959). Edelstein (1958) citează cazuri la care s-au observat numai convulsii, fără simptome focale cerebrale; la alte cazuri s-au observat delirul, halucinațiile vizuale, hiperkineziile, deficitul motor sau chiar pareze oculare, faciale, ataxie cerebeloasă etc., în lichidul cefalorahidian fiind prezente o limfocitoză moderată și o creștere a proteinelor.

Alți autori au semnalat prezența fenomenelor extrapiramidale (Anderson și Juros, 1958), a tulburărilor psihice (Bental, 1958; McConkey și Daws, 1958; Procop, 1958), a paraliziiilor de nervi cranieni (Rubtova, 1959) și de nervi periferici (Nastev și colab., 1960; Zaprianov și colab., 1960).

În cursul acestei epidemii (1957—1958), s-a observat că fenomenele neurologice apar în timpul bolii gripale sau la 3—14 zile după (Flewett și Hoult, 1958).

Complicațiile nervoase la tineri și adulți. Determinările nervoase la această vîrstă nu îmbracă niciodată aspectul unui sindrom neurotoxic. *Encefalita* este cea mai frecventă complicație, ea fiind caracterizată prin alterarea conștienței, stări confuzive, convulsii, delir, agitație psihomotorie și evoluție spre comă; fenomenele de focar și simptomele extrapiramidale sînt mai rar întîlnite. La adult s-a descris destul de frecvent hipertensiunea intracraniană cu edem papilar. S-au citat cazuri în care hipertonia generalizată și rigiditate decerebrată erau prezente (Drăgănescu și colab., 1959).

Morfopatologie. În meningoencefalita sugarului substratul lezional are aspectul unei meningoencefalite edematoase, seroase, cu stază, vasodilație, mici hemoragii și reacție infiltrativă hematogenă.

Leziunile sînt prezente atît la nivelul leptomeningelui, cît și în parenchimul cerebral și sînt de mare intensitate. Leptomeningele apare îngroșat, cu ochiurile rețelei subarahnoidiene destinsse de LCR și serozitate albuminoasă (meningită seroasă); sînt prezente vasodilația, staza venoasă și trombii leucocitari; alteori extravazatele hemoragice intrameningiene; uneori, mici procese infiltrative limfomonocitare.

În parenchimul cerebral leziunile interesează substanța cenușie, nucleii centrali, substanța albă, trunchiul cerebral. Leziunea predominantă este edemul; el este situat în jurul celulelor din scoarța cerebrală (fig. 104), extinzîndu-se chiar în toate straturile corticale și dînd un aspect lacunar. Uneori, edemul pericelular este situat în lobul occipital.

Este de asemenea prezent edemul perivascular (în special în jurul precapilarelor) (fig. 103), maximum de intensitate fiind în trunchiul cerebral și cerebel.

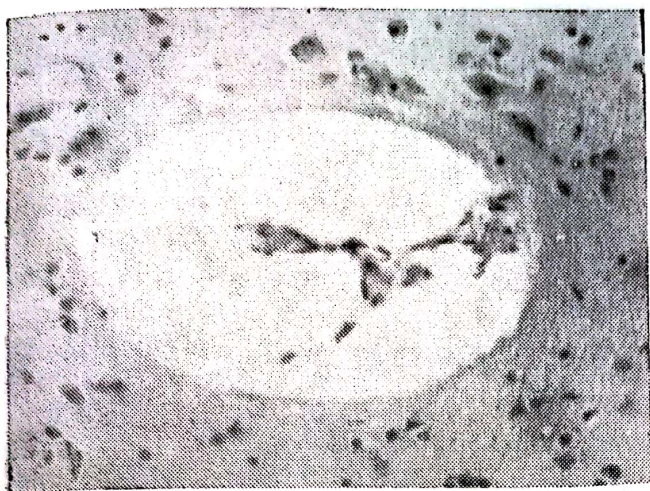


Fig. 103. — Meningoencefalită gripală la sugar; spațiul Virchow-Robin din jurul unui pre-capilar foarte dilatat prin edem (St. Drăgănescu și colab., 1962).

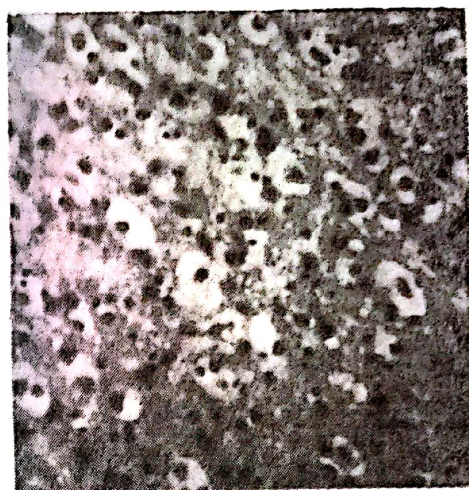


Fig. 104. — Meningoencefalită gripală la sugar: edem considerabil în jurul celulelor nervoase corticale (Ionescu-Sisești și colab., 1955).



Fig. 105. — Meningoencefalită gripală la sugar: se remarcă prezența unui focar microglial în circumvoluția insulară (Ionescu-Sisești și colab., 1955).

Vasele, și în special venele, din parenchimul cerebral sînt dilatate, cu stază sanguină ce se însoțește de hemoragii vasculare și interstițiale (mai ales în substanța albă) și trombi vasculari. Fenomenele de stază, cu vasodilatație și hemoragii, sînt situate mai ales în pereții ventriculului al III-lea, în nucleii centrali, în trunchiul cerebral și scoarța cerebrală (purpura cerebrală).

Procese infiltrative hematogene și gliale sînt de intensitate variabilă. Infiltrațiile limfomonocitare sînt situate în jurul venelor și mai rar în jurul arteriolelor. Reacția glială este prezentă în zona subpială, în fundul șanțului intergiral și mai puțin în jurul vaselor inflamate (fig. 105).

La adult, substratul morfopatologic este de encefalită hemoragică, cu necroză fibrinoidă a pereților vasculari, hemoragii perivascularare și infiltrație limfocitară hematogenă și reacție glială moderată.

3.7.3. SINDROMUL REYE

Este o formă de encefalită postinfecțioasă de etiologie încă neprecizată.

A fost descris în 1963 de către Reye și colab. (1963) la copii între vîrsta de două luni și 15 ani, după 1—6 zile de la infecția gripală sau alte boli virale.

S-a constatat că apariția acestei encefalopatii a avut o frecvență mai mare în epidemiile recente de gripă decît în cele din trecut¹.

Deși s-a izolat virusul gripal din tractul respirator al bolnavilor cu sindrom Reye și s-au decelat anticorpi față de virusurile gripale de tip A sau de tip B, nu este încă lămurit în ce măsură virusul gripal intervine în apariția acestei encefalopatii.

Ruben și colab. (1975) semnalează apariția în 1974—1975 a 19 cazuri cu sindrom Reye — toate din mediul rural. S-ar părea, după Crocker și colab. (1974), că în etiopatogenia acestui sindrom, pe lângă infecția gripală, un rol îl au toxinele exogene (insecticidele).

Simptomatologie. Boala se caracterizează prin vărsături severe și persistente, delir cu țipete, urmate de convulsii și comă cu sfîrșit letal rapid (în 48—72 de ore de la debut). Copiii cu acest sindrom prezintă o disfuncție hepatică, o creștere a amoniului în sînge și o scădere a glucozei în LCR.

Morfopatologie. În sindromul Reye sînt caracteristice procesului inflamator cerebral și degenerescența grasă hepatică și, ocazional, și a altor organe.

BIBLIOGRAFIE

- ALAJOUANINE T., MARQUEZY R., HORNET TH., LADET M. — *Bull. Méd. Soc. Hôp. Paris*, 1938, 54, 1 512.
- ANDERSON W. W., JUROS R. M. — *Neurology (Minneap.)*, 1958, 8, 568.
- BENTAL E. — *Bull. Org. Mond. Santé*, 1958, 25 iunie, 18.
- BOGOLEPOV I. K. — *Sovetsk. Med.*, 1950, 2.
- *** — Center for Disease Control, Influenza Surveillance Report., 1957, no. 26.
- CROCKER J. F., ROZEE K. R., OZERE R. L., DIGOUT S. C., HUTZINGER O. — *Lancet*, 1974, ii, 22.
- DEHTEREV V. V. — Cercetări sovietice recente în domeniul gripei, Edit. Acad. R.P.R., București, 1950.
- DRĂGĂNESCU ST., NEREANTIU F., POILICI I. — *Stud. Cercet. Neurol.*, 1959, 4, 2, 195.
- DRĂGĂNESCU ST., PETRESCU-COMAN V., PĂUN F., DRĂGĂNESCU N., PETRESCU AR. — *Neurol. Psihiat. neurochir. (Buc.)*, 1959, 3, 225.
- EDELSTEIN E. — *Zh. Nevropat. i Psikhiat.*, 1958, 7, 793.
- FLEWETT T. H., HOULT J. G. — *Lancet*, 1958, ii, 11.
- FURTADS D. — *Rev. neurol.*, 1958, 98, 3, 192.
- HOCHBERG F. J., NELSON K., JANZEN W. — *J. Amer. med. Ass.*, 1975, 231, 817.
- IONESCU-SISEȘTI N., RĂZVAN B., OLTEANU I., MARINESCU GH., MAREȘ A., VOINESCU S. — *Pediatria (Buc.)*, 1953, 6, 10.
- JORDAN E. O. — Chicago Ill American Medical Association, 1927.
- KAPILA C. C., KAUL S., KAPUR S. C., KALAYANAM T. S., BANERJEE D. — *Brit. med. J.*, 1958, 2, 1 311.
- KREINDLER A., RĂZVAN B. — *Pediatria (Buc.)*, 1953, 6, 13.

¹ Frecvența mare în epidemia de gripă din 1970—1971 și în cea din 1974—1975; la bolnavii cu sindrom Reye în cursul acestor epidemii s-a constatat prezența anticorpilor serici față de virusurile gripale de tip A sau B.

- LEIGH A. D. — *Brit. med. J.*, 1946, 4 485, 936.
- MARQUEZY R., BACH CH., DEBRAY T., HOPPELER M. — *Sem. Hôp. Paris*, 1953, 3, 109.
- McCONKEY B., DAWS R. A. — *Lancet*, 1958, ii, 7 036, 15.
- NASTEV G., KOINOV R., OVCIAROVA P., PETROV A. — Simpozionul bulgaro-român asupra encefalitelor, București, 1960.
- PROCOP H. — *Arch. Psihiat. u. Z. ges. Neurol.*, 1958, 13.
- REYE R. D. K., MORGAN G., BARAL J. — *Lancet*, 1963, ii, 749.
- RUBEN F. L., MICHAELS R. H. — *J. Amer. med. Ass.*, 1975, 234, 410.
- RUBTOVA V. P. — *Zh. Nevropat. i Psihiat.*, 1959, 59, 3, 257.
- STUART-HARIS C. H. — Influenza and Other Virus Infections of the Respiratory Tract, Williams and Wilkins, Baltimore, 1965, p. 248.
- VIZEN E. M. — *Klin. med.*, 1947, 1.
- WELLS C. E. C. — *Brit. med. J.*, 1971, 1, 369.
- ZAPRIANOV T., ILLEVSCHI S., DRAGHIEV M. — Simpozionul bulgaro-român asupra encefalitelor, București, 1960.

3.8. COMPLICAȚII NEUROLOGICE ÎN CURSUL INFECȚIEI URLIENE

Infecția urliană sau parotidita epidemică este o boală acută, contagioasă și epidemică, caracterizată prin tumefierea dureroasă a glandelor salivare, în special a parotidei, și, uneori, prin atingeri testiculare sau ale sistemului nervos.

Meningita, meningoencefalita, mielita și sindroamele radiculare și nevritice sînt complicații ce apar în cursul acestei infecții.

3.8.1. MENINGITA

Este foarte frecvent întîlnită (Pette, 1942); Dopter (cit. de Pette, 1942) găsește o reacție meningială la 158 de cazuri de oreion din cele 1 705 studiate. După alți autori proporția este mult mai mare (23% din cazurile de infecție urliană prezintă un sindrom clinic meningian și lichidian). Uneori, manifestarea clinică meningiană este absentă, deși în L.C.R. există o pleiocitoză (Morod); alteori, însă sindromul meningian urlian apare fără vreo localizare parotidiană a infecției urliene.

În general, fenomenele meningiene (uneori cu alterarea și a stării de conștiință) apar la 5—6 zile de la instalarea parotiditei, iar în L.C.R. este prezentă pleiocitoza, chiar destul de ridicată; astfel Brodtmann citează chiar 1 000 de elemente/mm³.

3.8.2. MENINGOENCEFALITA

Meningoencefalita este mai rar întîlnită (Fanconi, 1938). După unii autori (Weissenbach și Bush, Philibert, Glanzmann — cit. de Pette, 1942) ea este destul de frecventă, avînd aspectul unei encefalomielite parainfecțioase.

De obicei, meningoencefalita urliană apare după o perioadă de incubatie de 8—10 zile. Wegelin (1935) citează un caz la care fenomenele meningiene, însoțite de paralizie unilaterală de oculomotor extern, monoplegie brahială stîngă, trismus și convulsii, se instalează la 11 zile de la apariția parotiditei; uneori, fenomenele meningoencefalitice se instalează fără ca parotidita să fie observată (St. Drăgănescu și colab., 1954).

Boala are de cele mai multe ori o **simptomatologie gravă** (alterarea profundă a conștiinței, hipersomnie sau agitație, mici fenomene mioclonice, atingere piramidală — pleiocitoză lichidiană moderată) (St. Drăgănescu și Constantinescu).

În stadiul acut de boală au fost semnalate fenomene de excitație maniacală și confuzie (Urechia și Elekes, 1936) sau sindroame de trunchi cerebral (von Bogaert și Meunier, 1938), afazie, hemiplegie, convulsii, precum și diplopie, coreoatetoză, demență (Stroe și Chisar, 1932) și atingeri ale nervilor cranieni (nevrită optică, cu ambliopie sau chiar orbire și surditate) (Hubbard, 1915; Joung, 1933; Swable, 1938).

Evoluția poate fi favorabilă, cu vindecare totală în două săptămîni de zile, fără procese sechelare, sau are o regresie lentă, cu instalarea unui deficit mintal accentuat. Letalitatea este excepțional de rară.

3.8.3. MIELITA

Este o complicație mult mai rară a infecției urliene. Cazuri de mielită transversă au fost aduse de McKrieg și Woltman (1934), Dénéchau (1939).

3.8.4. RADICULITA ȘI NEVRITA — SÎNT CELE MAI RARE COMPLICAȚII

Morfopatologie. Letalitatea fiind excepțională, studiile morfopatologice în meningoencefalită și meningoencefalomielita urliană sînt reduse ca număr.

Primele descrieri morfopatologice au fost aduse de Maximovici (1880). Mult mai tîrziu, Wegelin (1935) descrie în encefalomielita urliană prezența unui proces inflamator perivascular bulbo-pontin (format predominant din limfocite și rare plasmocite), stază, hemoragii și reacții proliferative gliale, uneori sub formă de focare nodulare.

Ca și în celelalte encefalite postinfecțioase, s-au notat demielinizări perivasculare și ramolisme parțiale, cu reacție microglială în aceste zone (Donohue, 1941; Greenfield).

În cazul studiat de St. Drăgănescu și colab. (1954) s-a notat prezența unui proces inflamator, predominant limfocitar, în leptomeninge, în șanțul spinal anterior (fig. 106), în segmentul ponto-peduncular, unde acesta era format aproape exclusiv din monocite mari. Procesul inflamator este localizat atît interstițial, cît și, mai ales, în jurul vaselor mici;

de remarcat că însuși peretele vascular din meningele spinal este invadat de elemente limfocitare, monocitare și rare polinucleare, iar endoteliul vascular este tumefiat și detașat.

Aceleași infiltrații au fost descrise în bulb, în jurul vaselor mici din hilul olivei; în substanța reticulată cenușie, în apropierea unui capilar infiltrat — prezența de focare nodulare, cu monocite și polinucleare. În piciorul și calota pontină, pe lângă infiltrațiile perivascularare, s-au descris dilatații capilare, stază și mici hemoragii inelare. În pedunculii cerebrali și chiar în cortex, autorii au observat prezența de focare nodulare interstițiale, formate din elemente limfomonocitare sau polinucleare și limfomonocitare (fig. 107, 108).

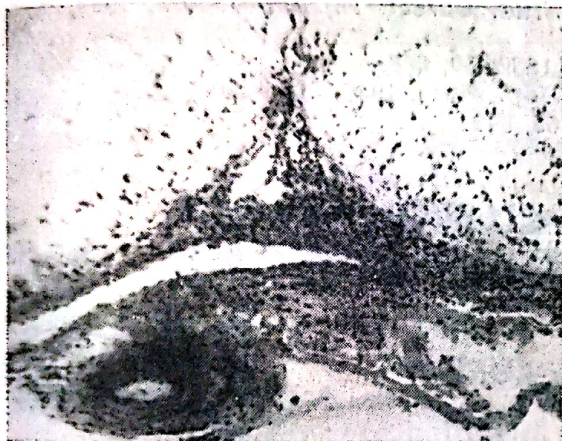


Fig. 106 — Meningoencefalită urliană: proces leptomeningitic în șanțul spinal anterior constituit aproape exclusiv din limfocite (Drăgănescu și colab., 1954).

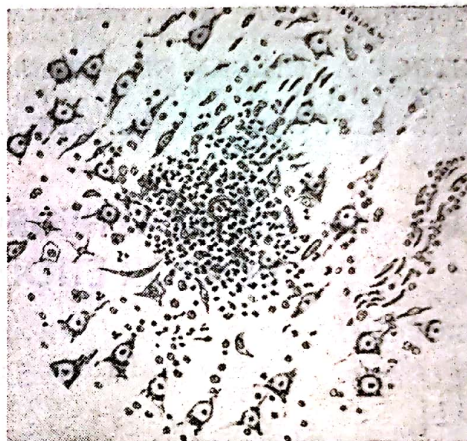


Fig. 107 — *Locus niger*: focar inflamator în jurul unui vas constituit din polimorfonucleare, limfomonocite și elemente gliale (Drăgănescu și colab., 1954).

Etiopatogenie. După Pette, în etiopatogenia meningoencefalitei urliene intervine pe de o parte virusul, iar pe de alta, reacția autoimună.

Profilaxie și tratament. Profilaxia specifică a parotiditei epidemice folosind vaccinul viu atenuat (Smorodintev și Kliaciko, 1958) ar duce, fără îndoială, la scăderea numărului de cazuri cu complicații neurologice.

Puncția lombară repetată, pentru drenajul lichidian, este cea mai indicată.

Deși Gellis și colab. (1945) consideră ca fiind inefficientă folosirea gamma-globulinei concentrate în tratamentul complicațiilor neurologice ale infecției urliene, alți autori o recomandă, în special la începutul perioadei de convalescență.



Fig. 108. — Infiltrație limfomonocitară perivasculară cu ușoară reacție glială (Drăgănescu și colab., 1954).

BIBLIOGRAFIE

- BOGAERT L. van, MEUNIER — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1938, 52, 1 290.
DÉNÉCHAU F. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1939, 55, 31.
DONOHUE W. L. — *J. Pédiat.*, 1941, 19, 42.
DRĂGANESCU ST., OLTEANU I., MAREȘ A. — *Stud. Cercet. Fiziol.*, 1954, 5, 3—4, 481.
FANCONI C. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1938, 929.
GELLIS D. S., MC GUINNESS A. C., PETERS M. — *Amer. J. med., Sci.*, 1945, 210, 661.
HUBBARD T. — *Trans. Amer. Otol. Soc.*, 1915, 13, 451.
MAXIMOVICI I. — *St. Petersburg med. Wschr.*, 1880, 5, 185.
McKRIEG C. B., WOLTMAN H. W. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1934, 31, 794.
PETTE H. — *Die akute entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems*, Georg Thieme, Leipzig, 1942.
SMORODINTEV A. A., KLIACIKO N. S. — *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1958, 9, 4, 401.
STROE A., CHISAR ȘT. — *Bull. Soc. Pédiat.*, 1932, 50, 608.
URECHIA A., ELEKES N. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1936, 52, 1 290.
WEGELIN C. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1935, 65, 949.

3.9. BOLI NEUROLOGICE CU EVOLUȚIE LENTĂ, A CĂROR ETIOLOGIE VIRALĂ A FOST STABILĂ

3.9.1. BOALA KURU*

Este o boală degenerativă familială, subacută-progresivă a sistemului nervos central, invariabil fatală, cunoscută în perimetrul restrâns din zona deluroasă de răsărit a teritoriului Noua Guinee¹. Afectează tribul Fore (80% din cazuri) și triburile vecine.

Epidemiologie. Din datele existente, se pare că boala a apărut în regiunea Kuru, cu peste 60 de ani înainte, sub forma unui singur focar. Ea a început să fie semnalată abia în 1950 ca un „*devastating disease syndrome*”. O înregistrare a numărului de îmbolnăviri prin boala Kuru nu a fost făcută decât destul de recent.

În luna martie a anului 1957, Gajdusek împreună cu Zigas au inițiat studii asupra acestei boli la postul militar Okapa, centrul administrativ al regiunii afectate de boala Kuru. În 1957—1970 s-au raportat peste 2 000 de cazuri — toate cu evoluție letală, unele în mai puțin de 2 ani. În ultimii ani însă, s-a observat (Alpers și Gajdusek, 1965; Alpers, 1969; Gajdusek și Gibbs, 1971) o scădere a mortalității prin boala Kuru. Boala afectează atât adulți, cât și copii; numărul de cazuri letale rămâne

* În limba Fore, termenul „Kuru” definește tremorul, asociat cu frică sau frig. Denumirea de „Kuru” derivă de la un cuvânt indigen, care înseamnă „a face frisoane” sau „a se teme”.

¹ În mod excepțional au fost semnalate câteva cazuri în apropiere de coastele papuane ale teritoriului Noua Guinee, în împrejurimile orașului Kainantu și la postul militar Lufa. Aceste cazuri au apărut la indigenii din regiunea Kuru care au locuit și au lucrat departe de casă, în alte regiuni din Noua Guinee.

Cazuri cu un sindrom neurologic asemănător bolii Kuru au fost descrise în regiunea Wabag—Laigan din vestul zonei deluroase a teritoriului Noua Guinee (Wilson și colab., 1959; Gajdusek și Zigas, 1961). Mai recent au fost semnalate alte cazuri în regiunea Mendi din sudul aceleiași zone deluroase.

aproximativ același la persoanele din grupa de vîrstă intermediară, ceea ce se datorează probabil numărului mai mare de bărbați comparativ cu cel al femeilor de această vîrstă, la care mortalitatea nu s-a modificat prea mult.

Boala afectează cu predilecție femeile adulte peste vîrsta de 30—40 de ani, ea fiind rar întîlnită la bărbați. Aproximativ 25% din cazuri apar în prima adolescență, procentajul îmbolnăvirilor fiind aproximativ egal la ambele sexe. Este foarte rar întîlnită la copiii sub 12 ani. Pînă acum nu a fost înregistrată nici o îmbolnăvire la copiii mai mici de 4 ani, cel mai tînăr bolnav avînd vîrsta de 5 ani. Este bine stabilit și faptul că este o boală de familie.

Simptomatologie. Perioada de incubație este de 4—20 de ani (Gajdusek, 1968). Boala are o evoluție subacută, progresivă, cu sfîrșit letal în 6—9 luni de zile de la debut. Foarte rar, la femeile în vîrstă, boala sfîrșește letal după 1—2 ani, sau chiar mai mult de la debut. Ocazional, au fost observate și forme blînde, cu remisiuni, însă și în acestea evoluția a fost tot fatală.

După Gajdusek și Zigas (1961), în evoluția simptomatologiei bolii se observă trei stadii:

- ambulatoriu, în care intră perioada prodromală și care se termină în momentul cînd bolnavul nu mai poate merge fără susținător;
- sedentar, în care bolnavul este în imposibilitatea de a sta în picioare fără susținător;
- terțiar, în care bolnavul sfîrșește letal.

Din punct de vedere clinic, boala prezintă o simptomatologie uniformă. Este o boală afebrilă și are întotdeauna un debut insidios, mai mult sau mai puțin îndelungat, cu cefalee, stare de rău și dureri musculare sau articulare care durează cîteva săptămîni, după care se instalează progresiv tremurături la frig, instabilitate posturală și ataxie, simptomatologie care se agravează treptat, bolnavul împiedicîndu-se în mers („genunchi slabi“). Odată cu agravarea sindromului ataxic apare tremorul capului, al trunchiului și al extremităților; bolnavul titubează și are mersul cu baza de susținere lărgită. Ataxia și tremorul sînt simptomele care apar în prima lună de la debutul bolii.

Boala progresează rapid din punct de vedere simptomatologic și în cîteva luni bolnavul nu mai poate să stea în picioare și nici să meargă.

La examenul neurologic se evidențiază dismetrie, disdiadocokinezie, descompunere a mișcărilor și tremor intențional.

După 2—4 luni apar disartria, strabismul convergent, în special la bolnavii tineri, fotofobia, blefarospasmul, clonusul și labilitatea emoțională. Vorbirea este de obicei neclară, totuși inteligibilă. Răspunsurile, deși încetinite, sînt exacte, chiar în stadiile avansate ale bolii. Bolnavii la care mutismul s-a instalat și deci nu mai pot scoate sunete articulate răspund destul de inteligibil prin semne, dacă se insistă cu întrebările.

Astenia și oboseala musculară sînt frecvent întîlnite. În stadiul final, gatismul este prezent în majoritatea cazurilor; bolnavii sînt emaciați, apar infecțiile respiratorii, ulcerările de decubit și apoi depresia bulbară urmată de sfîrșitul letal.

În unele cazuri se instalează demența progresivă.

Examenale de laborator nu evidențiază modificări lichidiene, hematologice sau urinare în nici unul din stadiile bolii.

Mortalitate. Din datele publicate pînă în anul 1961, mortalitatea anuală prin boala Kuru era de aproape 10% din întreaga populație a zonei afectate și de peste 50% din totalul deceselor în unele comunități, raportul dintre mortalitatea la femei și la bărbați fiind de 3:1 (Klatzo și colab., 1961).

S-a înregistrat o mortalitate mult mai ridicată la tineri, comparativ cu bătrînii (Alpers, 1965).

Morfopatologie. Primele date morfopatologice în boala Kuru au fost aduse de Klatzo și colab. (1959; 1961) în 12 din cele 150 de cazuri descrise de Zigas și Gajdusek (1957).

Cu ocazia acestui studiu, autorii au stabilit că „aspectul patologic din boala Kuru nu se aseamănă îndeaproape cu nici un tablou cunoscut al vreunei infecții virale”. După autorii citați, sînt caracteristice degenerescenta neuronală, proliferarea astrocitară și microglială și discretele infiltrații perivascularare cu elemente mononucleare, iar în unele cazuri cu corpi asemănători plăcilor.

Degenerescenta neuronală variază în intensitate și în distribuția topografică de la caz la caz, cel mai frecvent fiind localizată în nucleii pontini, în ganglionii bazali, în talamus și în cerebel. În nucleii pontini, această degenerescentă este deosebit de marcantă, cu excepția regiunii tegmentare, unde este foarte discretă. În talamus, leziunile predomină în nucleii anteriori și ventro-lateral. Corpii mamilari sînt mult mai afectați decît ceilalți nucleii ai hipotalamusului. În cerebel se constată în unele cazuri o reducere numerică a neuronilor din stratul granular; în general, celulele Purkinje sînt conservate. Degenerescenta neuronală este prezentă și în nucleii cerebelului, în special în nucleul dințat. Sînt de asemenea frecvent afectați neuronii olivei inferioare, fiind păstrați neuronii nucleilor nervilor XII, XI, X și IX. La majoritatea cazurilor studiate, autorii evidențiază și degenerescenta neuronilor din cortexul cerebral.

Modificările neuronale cu caracter nespecific, care constau din cromatoliză, picnoză, hiperchromie sau vacuolizare, sînt prezente în tot sistemul nervos central, începînd din măduvă pînă în cortexul cerebral.

Degenerescenta mielinică, în general de mică intensitate, este localizată în special în măduva spinării și în tracturile corticospinal și spinocerebelos.

Nu au fost observate leziuni de demielinizare completă.

Proliferările astrocitare sînt extrem de intense. De obicei, aceste proliferări sînt mult mai pronunțate în substanța cenușie și mai accentuate în zonele de degenerări neuronale. S-a observat de asemenea o glioza astrocitară difuză în zonele în care modificările neuronale sînt de intensitate minimă.

Proliferarea microgliei, mult mai intensă decît cea a astrocitelor, este prezentă atît în substanța cenușie, cît și în cea albă. Caracteristica sa este reacția de tip amiboidal.

După Klatzo și colab. (1959), discretele reacții perivascularare sînt întîlnite în măduvă, în punte și în trunchiul cerebral. Ele constau din

infiltrații cu elemente cu caracter limfocitar în jurul venelor și al arterelor mici.

Corpii asemănători plăcilor, PAS-pozitivi, sînt localizați în cerebel și ocazional în ganglionii bazali și în cortexul cerebral.

După Klatzo și colab. (1959), din punct de vedere morfopatologic boala Kuru reprezintă o nouă entitate patologică, un proces degenerativ acut al sistemului nervos central, foarte asemănător celui din boala Creutzfeldt-Jakob.

Fowler și Robertson (1959), precum și Neumann și colab. (1964), studiind alte cîteva cazuri de boală Kuru (5 și, respectiv, 3 cazuri), au descris, ca și Klatzo și colab., aceleași leziuni caracteristice, constituite din degenerescență neuronală, spongioză și glioză, localizate predominant în cerebel, în ganglionii bazali și în cortexul cerebral.

Pe baza rezultatelor obținute de aceste trei grupe de cercetători, boala Kuru a fost inclusă în grupul bolilor degenerative subacute ale sistemului nervos central.

Din punct de vedere morfopatologic, a fost comparată cu boala Creutzfeldt-Jakob (Klatzo și colab., 1959; Neumann și colab., 1964), cu degenerescențele cerebeloase subacute (Beck și Daniel, 1965 *a*) și cu degenerescența olivo-ponto-cerebeloasă (Shiraki, 1966).

Cercetări întreprinse de Beck și colab. (1969; 1969 *a*) au evidențiat la examenul macroscopic o atrofie cerebeloasă, în special în paleocerebel; la examenul microscopic, autorii au constatat prezența de leziuni degenerative în cerebel, îndeosebi în vermis, caracterizate prin reducerea numerică a celulelor din stratul granular și a celulelor Purkinje. Majoritatea celulelor Purkinje sînt degenerate sub forma unui număr mare de torpedouri și dendrite îngroșate. Celulele microgliale din stratul molecular sînt prezente în toate stadiile de activitate a fagocitozei.

Astrocitele, în care este inclusă și glia Bergmann, sînt proliferate; o glioză fibroasă densă este prezentă în toate straturile cortexului cerebelos.

În substanța albă a cerebelului este prezentă de asemenea aceeași glioză fibroasă; uneori se observă chiar alterări ale mielinei, care sînt secundare degenerării celulelor nervoase din cortexul cerebelos.

În nucleii pontini, în olivele inferioare și în alți nuclei ai bulbului ce au conexiuni cu cerebelul, autorii descriu o reducere numerică a neuronilor, leziunile lor degenerative și prezența unei glioze fibroase difuze.

În majoritatea cazurilor studiate s-au evidențiat vacuolizările celulelor nervoase din nucleii caudat și putamen.

În cortexul cerebral se remarcă proliferarea și hipertrofia astrocitară (fig. 109, 110), pe alocuri, atît în cortex, cît și în ganglionii bazali¹, evidențiindu-se un *status spongiosus*, cu degenerarea și reducerea numerică a celulelor nervoase și proliferare astrocitară (fig. 111).

În unele cazuri se constată o degenerare a tracturilor corticospinale și spinocerebeloase. În protuberanța medie și în partea de sus a pediculului glandei hipofizare se evidențiază un exces de material neu-

¹ Leziunile maxime se găsesc în talamus.



Fig. 109 — Boala Kuru: cortex cerebral în care se constată prolifera-
rări și hipertrofie astrocitară (Beck
și colab., 1969).

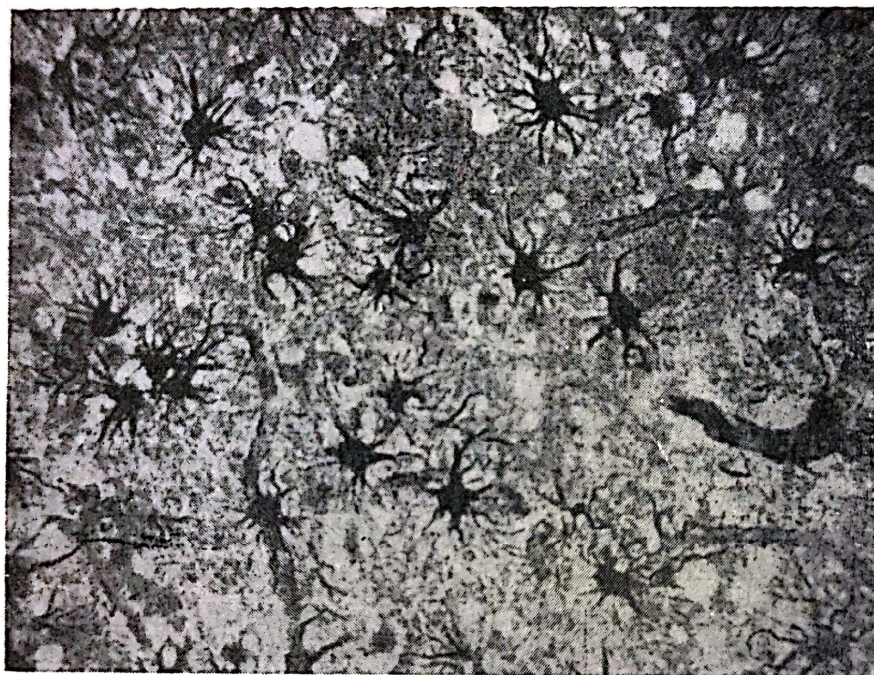


Fig. 110 — Boala Kuru: cortex cerebral în care se remarcă prezența de astrocite
hipertrofice (Klatzo și colab., 1961).



Fig. 111 — Boala Kuru: în cortexul
cerebral se evidențiază leziuni de
status spongiosus (Gajdusek și colab.,
1971).

rosecretor, ceea ce ar sugera existența unei anomalii a sistemului hipotalamo-neurohipofizar.

În general, citoarhitectura corticală este păstrată; ea este modificată numai în zonele în care este prezentă leziunea de *status spongiosus*.

În cortexul limbic și în cel paralimbic este, de asemenea, frecvent întâlnită leziunea de *status spongiosus* (Kakulas și colab., 1967).

Prezența plăcilor PAS-pozitive este constantă la jumătate din numărul cazurilor studiate, atât în substanța cenușie cerebrală, cât și în cea cerebeloasă.

Transmiterea bolii de la om la om. La ora actuală există date suficiente care demonstrează că boala Kuru este determinată de un agent infecțios, deși este afebrilă, fără modificări ale formulei sanguine sau ale lichidului cefalorahidian (pleiocitoză sau creșterea proteinelor) și fără reacție inflamatorie perivasculară în creierul indivizilor morți.

Nu există date care să arate că infecția este transmisibilă de la om la om prin simplu contact. Australienii stabiliți în regiunea Kuru nu au contractat boala după un contact intim cu bolnavii de Kuru, fie prin coabitare în aceeași încăpere, fie chiar dormind în același pat, fie prin consum de alimente din aceleași vase, fie prin diverși alți factori înconjurători. De asemenea, nu s-a putut demonstra transmisibilitatea agentului de la mama cu boala Kuru la descendenți și nici *in utero*, în timpul expulsiei sau prin lapte, așa încît rămîne valabilă ideea că în transmiterea agentului bolii Kuru de la om la om, canibalismul¹, considerat de populația Fore ca un ritual de doliu și de respect, joacă rolul cel mai important.

Acest ritual de doliu a fost interzis în 1950, așa încît canibalismul a încetat a mai fi practicat, cu excepția cîtorva cazuri izolate. Persistența canibalismului în unele cătune mai izolate determină apariția, în continuare, a cazurilor de îmbolnăvire; în general însă, incidența bolii a scăzut mult.

Rămîne deci bine stabilit rolul primordial al canibalismului în transmiterea bolii Kuru. Limitarea bolii la ținutul Fore și la strămoșii locuitorilor lui sugerează rolul pe care l-ar avea în etiologia bolii susceptibilitatea genetică. Gibbs și colab. (1969) apreciază că este însă mai logic „să se ia în considerare o mutație locală de virus care să fi determinat o variantă virulent neuropatogenă a unui virus latent, larg răspîndit, decît să ne imaginăm originea unei susceptibilități genetice specifice la un asemenea agent în populația din regiunea Kuru, așa cum am presupus la început. Într-adevăr, pasajele de creier pe cale orală au putut contribui la selecția unei anumite variante neurotrope“.

Transmiterea experimentală a bolii la animale. Primele încercări de transmitere a bolii la animalele de laborator au fost efectuate în anul 1956, însă fără rezultate pozitive.

Ulterior, încercările de a reproduce boala la maimuța *Macacus rhesus*, prin inoculări de suspensii cerebrale de la 8 indivizi cu boala Kuru, au rămas de asemenea negative.

¹ Fiind un eveniment de familie, la acest ritual de doliu participau rudele apropiate — mult mai rar cele îndepărtate —, fapt ce explică exploziile bolii în familia respectivă după o perioadă de incubatie de ani de zile, deși membrii aceleiași familii locuiesc în case diferite.

Imposibilitatea stabilirii etiologiei bolii a obligat pe autori să conchidă asupra posibilității unei predispoziții genetice, emisă de Gajdusek și Zigas (1957) cu ocazia studiilor lor anterioare, admitând existența unui mecanism de genă (Gajdusek, 1958).

Apariția bolii Kuru la un indigen din Lemanezia, originar dintr-o zonă indemnă de această boală, și la un caucazian care locuia cu populația Fore pledează însă împotriva ipotezei genetice.

Frecvența mare a îmbolnăvirilor prin boala Kuru a pus problema existenței în cadrul populației Fore a purtătorilor unei gene de Kuru, neidentificată prin teste biochimice, ceea ce a determinat guvernul australian să declare în regiunea Kuru o „carantină genetică“.

Similitudinea clinică și în ceea ce privește aspectul lezional între boala Scrapie¹ la oi și boala Kuru la om, similitudine observată de Hadlow (1959) și de Beck și Daniel (1965), i-a determinat pe Gibbs și Gajdusek (1965) să reia experiențele în privința transmisibilității bolii la animale și în același timp să vadă dacă nu cumva boala Kuru la om este determinată de un virus lent sau latent.

Data fiind apropierea filogenetică de om, s-a încercat reproducerea bolii în primul rând la cimpanzeu. Gajdusek și colab. (1966), (1967), Gibbs (1967) și Gibbs și Gajdusek (1967) au reușit să transmită boala de la om la cimpanzeu și apoi de la cimpanzeu la cimpanzeu. Gibbs și colab. (1969) au comunicat datele obținute prin inocularea intracerebrală la 29 de cimpanzei a produselor recoltate de la indivizi cu boala Kuru și la 28 de cimpanzei a celor prelevate de la cimpanzeii cu boală experimentală. Din totalul de 57 de animale inoculate, 26 au făcut fenomene clinice de boală (12 în primul pasaj, 10 în cel de-al doilea și 4 în cel de-al treilea). Autorii arată că boala poate fi transmisă la cimpanzeu prin inoculări intracerebrale și periferice (inoculări combinate intravenoase, subcutanate, intraperitoneale și intramusculare) ale suspensiilor de creier², folosite ca atare sau după filtrare prin membrane milipore de 200 mμ.

După Asher și colab. (cit. de Gajdusek, 1972) și după Gajdusek și Gibbs (cit. de Gajdusek, 1972), sensibilitatea cimpanzeului față de virusul bolii Kuru este uniformă.

Încercări de transmitere a bolii la cimpanzeu prin inocularea suspensiilor de țesuturi viscerele, de sânge, lichid cefalorahidian, urină, lapte, precum și a suspensiilor de amnios și placentă, colectate de la bolnavi cu boala Kuru, au rămas negative (Gibbs și Gajdusek, 1971).

După o perioadă de incubatie de 14—39 de luni de la inocularea intracerebrală a țesutului nervos uman, cimpanzeul prezintă simptome clinice de boală, caracterizate prin apatie și letargie, uneori chiar printr-o iritabilitate mai accentuată. Fenomenele persistă câteva săptămîni, după care se instalează o ușoară titubație; apoi apar instabilitate posturală și ataxie, tremor, dismetrie și, uneori, strabism. După 3—9 luni de

¹ Apariția bolii după o perioadă de incubatie de ani de zile, și nu de săptămîni sau luni, i-a determinat pe Gajdusek și Gibbs să urmărească animalele de experiență, inoculate cu produse de la bolnavi cu boală Kuru, o perioadă de timp foarte lungă.

² Creierul de bolnav conține mai mult de 10^6 doze infectante de virus/ml suspensie.

evoluție, în stadiul final al bolii, animalul este inexpressiv și confuz (Gajdusek și colab., 1966, 1967; Gibbs și colab., 1969).

Boala este transmisibilă de la cimpanzeu la cimpanzeu după o perioadă de incubație mult mai scurtă (11—12 luni) de la inocularea intracerebrală a suspensiei de creier, animalul prezentând ca simptome clinice tremorul, ataxia și stîngăcia, precum și nesiguranță în mișcări, ca și omul cu boala Kuru.

Virusul este prezent atît în creierul cimpanzeului ($10^{7.5}$ doze infectante/ml suspensie), cît și în splina, rinichiul și ganglionii limfatici ai acestuia și poate fi transmis mai departe pe căile de inoculare periferice.

Din punct de vedere morfopatologic există o similitudine între boala Kuru la om și cea experimentală la cimpanzeu. Beck și colab. (1966 a; 1969) evidențiază la cimpanzeii cu boală experimentală o ușoară atrofie a vermisului și un *status spongiosus* de intensitate variabilă, în special în substanța cenușie cerebrală; leziunea de *status spongiosus* este mai marcantă în stratul granular al cortexului cerebral și în nucleii caudat și putamen; restul cortexului cerebral este mai puțin afectat. Leziunile constatate de autorii sus-menționați au fost aceleași la toate cele 15 animale studiate, indiferent de calea de inoculare (cerebrală sau periferică) și de produsul cerebral diluat sau filtrat. Alături de leziunile de *status spongiosus* sînt prezente degenerarea și reducerea numerică a neuronilor, care duc la dezorganizări ale citoarhitectonicii corticale, precum și o intensă proliferare și hipertrofie astrocitară.

În cortexul cerebral degenerat, mai ales în straturile profunde, sînt risipite celule nervoase cu nucleu excentric și cu citoplasma umflată, care conține incluzii argentofile, mai mult sau mai puțin bine delimitate, și granule PAS-pozitive, interpretate ca pigment lipocrom.

În protuberanța medie și în partea de sus a pediculului glandei hipofizare este prezent un exces de substanță neuro-secretorie, nucleii hipotalamici fiind de aspect normal.

Aceiași *status spongiosus*, dar de intensitate mai mică, se remarcă în bulb și în cerebel; sînt prezente leziuni degenerative, extrem de severe.

În cerebel este caracteristică scăderea numerică a celulelor granulare și Purkinje. Celulele Purkinje care au rămas prezintă însă umflături axonale în formă de „torpedouri” și dendritice în formă de „coarne de cerb”.

În cortexul cerebelos se observă aceeași glioză fibroasă; în stratul molecular predomină reacția microglială.

Aceleași modificări ca și la omul cu boală Kuru, însă de o intensitate mai mică, se constată și în sistemul hipotalamo-neurohipofizar. Nu au fost observate plăci PAS-pozitive la nici unul dintre animalele studiate.

Este deci clar că leziunile degenerative cele mai intense se găsesc în vermis și în emisferele cerebeloase.

Leziunile degenerative sînt frecvent întîlnite și în nucleii pontini, și în olivele inferioare. În această zonă este prezentă și glioză fibroasă, cu intensitate maximă în olivele inferioare și în ceilalți nucleii cu conexiuni aferente cerebeloase.

Prin urmare, în boala experimentală la cimpanzeu se constată, ca și în boala naturală la om, o degenerescență neuronală cu glioză și *status spongiosus* în substanța cenușie, predominant în cortexul cerebral și în ganglionii bazali.

Între boala naturală și cea experimentală există o asemănare în ceea ce privește proliferarea și hipertrofia astrocitară, *status spongiosus*, degenerescența cerebeloasă și a conexiunilor sale și, uneori, leziuni ale sistemului hipotalamo-neurohipofizar. Singura diferență dintre ele constă numai din intensitatea mai crescută a stării de spongioză corticală din boala experimentală (Beck și colab., 1966).

Gajdusek și colab. (1968), Gajdusek și Gibbs (1971) și Gajdusek (1971) au izbutit să transmită boala de la om la maimuța agățătoare, la maimuța-veveriță, la capuțin și la maimuța linoasă cenușie, după o perioadă de incubatie de ani de zile.

La maimuța agățătoare, boala apare la primul pasaj, după o perioadă de incubatie de 23—27 de luni de la inocularea suspensiei de creier.

Ca prime simptome clinice sînt notate apatia și oboseala, după care se instalează ataxia, mersul tîrșit, dismetria, tremorul și disfagia. Trep-tat, fenomenele ataxice se agravează, iar animalul devine letargic; cu toate acestea, percepția senzorială, reflexele și mișcările voluntare sînt foarte puțin afectate (Gajdusek și colab., 1968; Lampert și colab., 1969).

Histopatologic, la maimuța agățătoare leziunile sînt asemănătoare celor din boala umană, cu singura deosebire că la animalul de experiență ele sînt de intensitate mult mai mare în cortexul cerebral (Beck și colab., 1966).

Este de semnalat faptul că la maimuțele agățătoare cu boală experimentală sînt prezente, în interiorul astrocitelor, agregatele de granule PAS-pozitive.

După Gajdusek și Gibbs (1971), maimuța-veveriță este tot atît de susceptibilă față de agentul bolii Kuru, ca și cimpanzeul.

Recent, Gajdusek și Gibbs (1972) au reprodus la maimuțe *Rhessus* (*Macaca mulatta*) o boală neurologică similară celei a omului și a cimpanzeului, după o perioadă de 8 ani și 5 luni de la inocularea intracerebrală și intravenoasă a suspensiei de creier de om cu boala Kuru. Histopatologic, autorii au evidențiat în substanța cenușie leziuni caracterizate prin *status spongiosus* în cortexul cerebral și în ganglionii bazali. Leziunile sînt mai severe în straturile profunde ale cortexului și de intensitate foarte mică în nucleul dințat al cerebelului. La aceste animale au fost de asemenea constatate și vacuolizările intraneuronale, scăderea numerică a neuronilor, ca și proliferarea și hipertrofierea astrocitară.

Deinhart și colab. (citați după Gajdusek, 1972) au demonstrat sensibilitatea maimuței linoase cenușii și a marmosetei față de virusul bo-

¹ De notat că spongioza din cortexul cerebral este mult mai intensă în boala experimentală, decît în cea naturală.

lii Kuru. Și aceste animale fac boala după o foarte lungă perioadă de incubatie.

În concluzie, boala Kuru este transmisibilă, la cimpanzeu, prin inocularea intracerebrală a suspensiei de țesut nervos uman și, la maimuțele americane, prin administrarea aceleiași suspensii cerebrale pe cale parenterală. Boala se transmite în serie la aceste animale prin inocularea nu numai a suspensiilor de creier, ci și a amestecului de ficat, rinichi și splină prelevate de la animalele cu boală experimentală.

Menționăm că toate celelalte animale de laborator testate s-au dovedit rezistente față de virusul bolii Kuru.

Caracterele virusului. Agentul bolii Kuru nu cultivă pe culturi celulare (Gajdusek și colab., 1967). El a putut fi însă menținut, *in vitro*, în culturi de celule de creier de bolnav o perioadă de timp de peste 70 de zile, infectivitatea produsului după îngheț-dezgheț fiind demonstrată prin inoculări combinate intracerebrale și periferice la cimpanzei (Gajdusek și colab., 1966).

Gajdusek și colab. (1972), folosind explantele de creier de cimpanzeu cu boala Kuru, menținute, după tehnica recomandată de Rogers și colab. (1967), timp de 70, 215 și 238 de zile *in vitro*, obțin la cimpanzeu boala identică din punctele de vedere clinic și patologic, după 13 luni de la inoculările intracerebrale și periferice. Nu este încă stabilit dacă virusul s-a multiplicat în aceste explante sau dacă este vorba numai de o persistență a sa. Un fapt important ce se degajă din aceste experimente este acela că agentul bolii Kuru poate fi menținut timp de peste 70 de zile în explantele celulare incubate la 37°C.

Virusul traversează membranele gradocol cu o porozitate de 450 și 220 nm (Gibbs și colab., 1969; Gibbs și Gajdusek 1971); nu trece însă prin membranele cu o porozitate de 100, 82, 79 și 50 nm și nici prin membranele milipore de 100 nm (Gibbs și colab., 1969; Gibbs și Gajdusek, 1971; Gajdusek și colab. 1969).

Germenul rezistă la temperaturi ridicate (rezistă 30 min. la 85°) și la formol.

Aspecte de microscopie electronoptică. Studiul modificărilor electronoptice în boala Kuru a fost făcut de Lampert și colab. (1969; 1970; 1971) pe secțiunile de creier de cimpanzeu și de maimuță agățătoare. Cu această ocazie nu a fost posibilă decelarea de particule care să fie identificate ca virioni, ci s-au evidențiat numai aglomerări de fragmente răsucite de membrană plasmatică, situate în interiorul vacuolelor neuronale. Sînt însă caracteristice vacuolele prezente în interiorul neuropilului, care sînt limitate de o membrană, întreruptă pe alocuri, ale cărei capete sînt încolăcite, iar lumenul lor este umplut cu fragmente de membrană de aspect încolăcit.

Vacuolele legate de membrană sînt înconjurate de o mică porțiune de citoplasmă și sînt considerate de autori ca fiind dendrite sau axoni, cînd este posibilă identificarea joncțiunilor sinaptice sau, respectiv, a unui strat de mielină în jurul lor.

Pe alocuri celulele neuronale prezintă zone de clarificări citoplasmice sau de hernieri ale citoplasmei clarificate. În pericarionul axonal se constată, de asemenea, vacuole limitate de membrane sau șiruri de vacuole, în interiorul cărora sînt prezente fragmente de membrană de as-

pect încolăcit și structuri veziculare neregulate. Aceste membrane au o triplă structură — două membrane dense la electroni, separate de o altă mai puțin densă.

Unii neuroni prezintă citoplasma mărită de volum și nucleul excentric. În citoplasmă, autorii evidențiază cisterne de reticul endoplasmic neted, aranjate neregulat, de lipocrom, de vezicule de dimensiuni mici și de microtubuli; ribozomii și mitocondriile sînt situate în zonele periferice ale citoplasmei.

Structurile tubulare, cu o lungime de 200 Å, se află în continuarea organelor veziculare. În alți neuroni, structurile tubulare sînt aranjate haotic; există însă cîteva filamente, cu o lungime de 100 Å, care umplu porțiunea centrală a citoplasmei și corespund incluziilor observate cu ajutorul microscopului obișnuit.

Leziunile astrocitelor constau din umflături sau porțiuni goale focale ale citoplasmei, acestea din urmă fiind totdeauna adiacente proceselor neuronale vacuolare sau umflate.

În interiorul proiecțiilor citoplasmice umflate se observă prezența atît a granulelor de glicogen, cît și a filamentelor gliale, a ribozomilor, a mitocondriilor și a granulelor de lipide, care sînt în cantitate foarte mare.

3.9.2. BOALA CREUTZFELDT-JAKOB

În 1921, Jakob descrie 3 cazuri de „encefalomielopatie diseminată cu pseudoscleroză spastică“, pe care le compară cu un caz publicat cu un an înainte de către Creutzfeldt.

Este o boală destul de rar întîlnită; din 1920 pînă în 1968, numărul cazurilor descrise în literatura de specialitate se cifrează la aproximativ 150 (Kirschbaum, 1968).

Tendința unor autori (Heidenhain, 1928; Jones și Nevin, 1954; Jakob și colab., 1958; McMenemey, 1963) de a-i atribui acestei boli mai multe tipuri independente este astăzi abandonată.

După Kirschbaum (1968), în literatură se găsesc cel puțin 16 sinonime date bolii Creutzfeldt-Jakob („encefalomielopatie diseminată“, „pseudoscleroza spastică“, „degenerescenta spino-palido-corticală“, „sindromul Jakob“, „demența presenilă cu cecitate corticală“, „sindromul Heidenhain“, „encefalopatia vasculară subacută cu tulburări mintale“, „tulburări de focar cu epilepsie mioclonică“, „encefalopatia progresivă subacută cu mioclonii bulbare“, „atrofia spongioasă presenilă subacută cu diskinezii terminale“, „encefalopatia spongiformă subacută“, atribuită disfuncției vasculare; la acestea se adaugă și denumirile folosite de alți autori ca „encefalopatia spongiformă subacută“, „atrofia cerebrală spongiformă“, „boala Nevin-Jones“, „polioencefalopatia presenilă subacută“ sau „boala Brownell-Oppenheimer“).

Epidemiologie. Boala Creutzfeldt-Jakob se întîlnește la persoanele în vîrstă (frecvența maximă între 40 și 70 de ani) și în mod cu totul excepțional sub vîrsta de 20 de ani (Stender, 1930). Nu a fost observată o repartizare diferențiată a îmbolnăvirilor pe sexe.

De obicei apare sporadic, însă au fost descrise și îmbolnăviri ocazionale la doi sau mai mulți membri ai aceleiași familii¹ (Kirschbaum, 1924, 1968, 1971; Meggendorfer, 1930; Davison și Rabiner, 1940; Worster-Drought și colab., 1933, 1940, 1944; Kakob și colab., 1950; Friede și Dejong, 1964; May și colab., 1968; van Rossum, 1968; Belloni și Cortesi, 1970; Bondeulle și colab., 1971; Ferber și colab.; Lagos și colab., 1972, Alema, 1973). Într-una din lucrările sale, Gajdusek (1972) citează pe Ferber și colab., care au semnalat familii cu boala Creutzfeldt-Jakob cauzată de același agent transmisibil la cimpanzeu, ca și forma sporadică. Jellinger și Seitelberger (1972) citează chiar o formă conjugală de boală.

Simptomatologie. Boala debutează insidios, varietatea topografică a leziunilor fiind exprimată clinic printr-o complexitate simptomatologică. Raritatea bolii, ca și polimorfismul clinic fac ca, de cele mai multe ori, diagnosticul să nu fie pus în timpul vieții bolnavului.

Semnele piramidale — prezente la aproape 2/3 dintre bolnavi — se instalează treptat, în general o monopareză crurală fiind urmată de constituirea unei parapareze sau, mai târziu, chiar a unei tetrapareze.

Deficitele motorii sîntacompaniate de hiperreflectivitate osteotendinoasă de multe ori, de absența reflexelor abdominale superficiale, de prezența semnelui Babinski și a spasticității. Reflexele palmomentoniere, semnul Toulouse sînt frecvente.

Semnele extrapiramidale sîntîntîlnite aproape la toți bolnavii, cele mai frecvente fiind mișcările involuntare, rigiditatea și bradikinezia. Pe primul plan al mișcărilor involuntare sînt miocloniile, alte tipuri (mișcări coreice sau atetozice) fiind mult mai rare.

Semnele de neuron motor periferic apar la aproximativ un sfert din numărul bolnavilor. Clinic, se observă amiotrofii în teritoriul unor nervi cranieri bulbari sau rahidieni, abolirea unor reflexe profunde și, adesea, prezența fasciculațiilor.

Semnele cerebeloase sînt evidente cînd se examinează coordonarea bolnavului. Acesta prezintă ataxie a mersului, dismetrie, tremor intențional.

Semnele de afectare a nervilor cranieni, destul de frecvent găsite, includ disfagia, paralizia facială periferică, paralizii ale nervilor oculomotori, cu strabism, diplopie și, uneori, inegalitate pupi-

¹ În literatură sînt citate mai multe cazuri familiale; două familii rămîn celebre: familia Backer, unde boala pare a fi transmisă printr-o singură genă dominantă și familia B. (Friede și Dejong, 1964), în care tatăl și 3 fii au fost atinși; familia R. (Davison și Rabiner, 1940), în care 3 subiecți de aceeași frăție — doi bărbați și o femeie — au prezentat un sindrom de scleroză laterală amiotrofică, asociată cu Parkinson; demența nu ar aparține, după Bonduelle și colab. (1971), grupului Creutzfeldt-Jakob. Dintre cazurile studiate de Gajdusek, există un caz familial la care a fost posibilă reproducerea experimentală a bolii la cimpanzeu; în această familie 3 generații (bunică, mamă și fiu) au prezentat, la aceeași vîrstă, același sindrom; în familie, două mămăși maternale de asemenea au suferit de un sindrom demențial cu evoluție rapidă, diagnosticul nefiind precizat. Un ultim caz familial este citat de Gajdusek, însă la acesta nu a fost posibilă transmiterea la cimpanzeu.

lară, disfonie. Bolnavul este frecvent disartric, prin asocierea leziunilor bulbare cu cele corticonucleare, cerebeloase sau extrapiramidale.

Semnele corticale, cum sînt apraxiile (frecvent întîlnită fiind o componentă apraxică a mersului), agnoziile, afazia — mai ales motorie —, modificările schemei corporale sînt comune. În cazul afectării cortexului vizual, bolnavul prezintă cecitate corticală (sindromul Heidenhain); frecvent reapare reflexul de apucare forțată, uni- sau bilateral.

Tulburările psihice sînt dependente de stadiul și de modul evolutiv al bolii. După Siedler și Malamud (1963), demența se întîlnește, în cursul evoluției, la toți bolnavii și este de intensitate variabilă. Bolnavul este frecvent apatic, anxios, dezorientat temporo-spațial, avînd uneori halucinații și delir. Rareori, totuși poate avea un grad de euforie.

Alte tulburări, cum sînt cele ale sensibilității sau sfincteriene, sînt mai rare în primele luni ale bolii. Aproximativ 1/3 dintre bolnavi au crize convulsive, de aspect generalizat sau focal.

Evoluția bolii este inexorabil fatală, cei mai mulți bolnavi nedepășind un an. Supraviețuirile de mai mulți ani sînt excepții.

Pneumoencefalografic, se constată adesea o atrofie corticală și o hidrocefalie a ventriculilor laterali.

Examenul electroencefalografic evidențiază, în primele luni, prezența de unde lente, difuze sau localizate. Mai tîrziu apar anomalii caracteristice sub aspectul unor descărcări paroxistice difuze sincrone de vîrfuri sau de complexe vîrf-undă, periodice și tranzitorii. Cu evoluția, activitatea paroxistică periodică, cu o frecvență a descărcărilor de aproximativ una pe secundă, se permanentizează, în timp ce traseul de fond devine mai lent, cu perioade de depresiune globală. Paroxisme pot dispărea în somn (Gaches și Arfel, 1963; Courjon, 1970).

Diagnostic diferențial. Diversitatea simptomatologiei bolii Creutzfeldt-Jakob, modul variat de asociere a semnelor clinice în evoluția bolii impun diagnosticul diferențial cu un număr apreciabil de boli, și mai ales cu:

1. *Demențele presenile.* *Boala Alzheimer*, — cea mai frecventă dintre demențele presenile — debutează la peste jumătate din numărul bolnavilor între 45 și 59 de ani, debut care se suprapune astfel celui din boala Creutzfeldt-Jakob. La început se constată o lipsă a spontaneității, tulburări mnezice, dezorientare spațială. După cîțiva ani, de obicei, demenței progresive i se adaugă semne de focar cortical, cu agnozie vizuală, apraxii, afazie și semne extrapiramidale de tip hipertonic-hipokinetice. Stadiul terminal este caracterizat prin demență, crize convulsive și, uneori, aspect de sindrom Klüver-Bucy incomplet (Sou-rander și Sjögren, 1970).

În *boala Pick* — pe care unii autori o consideră de neseplat clinic de boala Alzheimer — lipsesc semnele de lob parietal, ceea ce ar constitui, după Terry (1976), indiciul cel mai valoros pentru diagnostic.

2. *Bolile extrapiramidale*, cu debutul în general în primele decenii de viață, care determină și modificări psihice. Din această categorie devine necesară diferențierea de *boala Huntington* și *boala Wil-*

son, în care antecedentele, tabloul clinic și probele paraclinice sînt sugestive pentru diagnostic.

3. *Scleroza laterală amiotrofică și sindromul SLA-parkinsonism-demență*, care vor fi deosebite de forma amiotrofică a bolii Creutzfeld-Jakob.

4. *Parkinsonismul postencefalitic*.

5. *Encefalopatia prin deficiență de acid nicotinic*, care mai ales de vîrstnici poate evolua cu stare confuzională, rigiditate, reapariția unor reflexe primitive.

6. *Unele boli, în care miocloniile fac parte din simptomele proeminente* (epilepsia mioclonică, disinergia cerebeloasă mioclonică), dar cu debut mult mai timpuriu.

7. *Encefalopatia hepatică*, în care semnelor extrapiramidale li se adaugă o stare confuzională și modificări electroencefalografice și biochimice (teste de disfuncție hepatică, hiperamoniemie) specifice.

8. *Accidentele vasculare cerebrale cu cecitate corticală* nu ridică de regulă dificultăți de recunoaștere.

9. *Arterioscleroza cerebrală*, care începe mai tîrziu decît boala Creutzfeldt-Jakob, a cărei evoluție este întretăiată de unele accidente sesizabile și în care demențierea este de obicei mai puțin profundă și mai lent instalată. Semnele de afectare vasculară sînt prezente și în alte teritorii (retină, miocard, rinichi).

10. *Unele tumori cerebrale*, în special frontale, pot fi excluse uneori numai prin investigații aprofundate (scintigrafie, arteriografii cerebrale).

Morfopatologie¹. *Macroscopic*, atrofia creierului este aparentă la peste jumătate din numărul cazurilor, greutatea creierului fiind sub cea medie la 1/3 din bolnavi. Atrofia este mai exprimată în lobii frontali, fiind mai puțin netă la nivelul celorlalți lobi, ca și la nivelul cerebelului și trunchiului cerebral. Atrofia cerebrală se asociază mării ventriculilor laterali.

Din punct de vedere *microscopic*, boala este caracterizată prin spongioza substanței cenușii, cu prezența vacuolelor în interiorul neuronilor, prin glioză generalizată și prin aspecte de degenerare sistemică și dispariția neuronilor, fără reacție inflamatorie.

În polioencefalopatia presenilă subacută există un spectru variat al modificărilor morfopatologice — de la leziuni degenerative grave ale cortexului cerebral, ale striatului și ale cortexului cerebelos, descrise de Foley și Denny-Brown (1955; 1957), de Katzman și colab. (1961) și de Beck și colab. (1969 a), pînă la leziuni degenerative ușoare limitate numai la cortexul cerebral, semnalate de Nevin și colab. (1960) și de Beck și colab. (1969 a).

¹ Nu este încă bine stabilit dacă leziunile hepatice descrise de Ross și colab. (1971) la unii bolnavi cu sindrom Creutzfeldt-Jakob și caracterizate printr-o degenerare a hepatocitelor cu distribuție centrolobulară sau printr-o discretă metamorfoză grăsoasă sînt determinate de acțiunea directă a virusului bolii, ori a altor agenți infecțioși, sau sînt rezultatul unei alimentații deficitare, sau modificări asociate cu debilitatea.

O corelație între leziunile degenerative și stadiul bolii nu poate fi făcută. Nevin și colab. (1960), Brownell și Oppenheimer (1965), Beck și colab. (1969) descriu prezența în unele cazuri studiate a leziunilor de mică intensitate, cu toate că boala evolua clinic de 13 sau chiar 32 de săptămâni. Alți autori, ca Foley și Denny-Brown (1955), Katzman și colab. (1961), Beck și colab. (1969 a), menționează leziuni degenerative severe după 12, 20 și 30 de săptămâni de evoluție clinică.

La om, boala se caracterizează, din punct de vedere anatomopatologic, prin prezența atrofiei cerebrale și cerebeloase. Morfopatologic, se observă triada lezională: dispariția neuronilor + *status spongiosus* + proliferarea astrocitară, cu sau fără reacție microglială (fig. 112, 113).



Fig. 112 — Boala Creutzfeldt-Jakob: cortex cerebral cu leziuni de *status spongiosus* (Gajdusek și colab., 1971).

Fig. 113 — Boala Creutzfeldt-Jakob: cortex cerebral în care se remarcă proliferarea și hipertrofia astrocitară (Beck și colab., 1969).

Degenerarea celulelor nervoase afectează cu precădere neuronii din cortexul cerebral, mai ales din straturile corticale profunde. Semnalată mai întâi de către Jakob (1921; 1923), iar apoi de diverși alți autori sub denumirea de „iritație primară”, degenerarea celulelor nervoase este descrisă de Jansen și Monrad-Krohn (1938) sub forma de nucleu slab colorat, cu aspectul unei vezicule, situat de cele mai multe ori excentric; unele celule au citoplasma cu zone mai slab colorate; altele însă prezintă o acumulare de sfere mici, înconjurate de o porțiune restrânsă de citoplasmă cu aspect omogen. Leziunile degenerative din nucleii talamici și reducerea numerică a neuronilor din nucleii supraoptic și paraventricular ai hipotalamusului sînt caracteristice bolii. Specifică este și prezența în cortexul cerebral a unei spongioze, cu scăderea numărului de celule nervoase și proliferare microglială și astrocitară. În cerebel se constată o micșorare a numărului celulelor granulare, cu degenerarea selectivă a celulelor Purkinje. În stratul molecular din cerebel, în nucleii pontini și în olivele inferioare se evidențiază o intensă glioză fibroasă.

După Kirschbaum (1968), boala Creutzfeldt-Jakob constă din degenerescența spongioasă a substanței cenușii, îndeosebi din cortexul cerebral, în reacția astrocitară și în absența reacției inflamatorii.

Leziunile morfopatologice, care sînt totdeauna bilaterale și mai mult sau mai puțin difuze, variază de la un caz la altul, atît în ceea ce privește intensitatea, cît și localizarea lor.

Sînt caracteristice¹:

- a) dispariția neuronală, care poate fi difuză sau localizată;
- b) hipertrofia astrocitară, care este mult mai intensă decît dispariția neuronală;
- c) proliferarea glială, variabilă de la un caz la altul și dispusă sub formă de coloane, noduli sau rozete;
- d) prezența, în zonele în care leziunile degenerative sînt maxime, a depozitelor lipidice PAS-pozitive;
- e) spongioza, asociată sau nu celorlalte leziuni, se află de predicție în substanța cenușie, straturile 2—5; această spongioză poate fi prezentă și în ganglionii bazali, cerebel, trunchiul cerebral și chiar în substanța albă; ea este variabilă ca intensitate și distribuție cu forma de boală (este mult mai intensă în forma Heidenhain);
- f) prezența, uneori, a leziunilor în substanța albă; leziunile sînt însă minore și secundare celor din substanța cenușie;
- g) absența corpiilor de incluzie nucleari sau citoplasmici;
- h) absența proceselor inflamatorii perivascularare;
- i) prezența inconstantă a particulelor virale².

Transmiterea bolii de la om la om a fost semnalată de Duffy și colab. (1974). Cazul citat de autori se referă la un bolnav în vîrstă de 55 de ani, la care boala Creutzfeldt-Jakob a apărut la 18 luni după ce i s-a făcut un transplant de cornee prelevată de la un donator mort de un sindrom neurologic mai aparte, care a fost diagnosticat post-mortem ca boală Creutzfeldt-Jakob.

Faptul a fost demonstrat, experimental, de Marsh și Hanson (1974) prin inoculări pe cale corneeană la cobai ale produselor prelevate de la nurea suferind de encefalopatie. Manuelidis (1975; 1976), luînd cobaiul ca model experimental, reproduce boala Creutzfeldt-Jakob prin inoculări intracerebrale și intraperitoneale ale produselor umane recoltate de la cazuri de Creutzfeldt-Jakob. Recent, Manuelidis și colab. (1977), inoculînd cobai în camera anterioară a ochiului cu cornee obținută de la animale cu boala experimentală, reproduc boala după o perioadă de incubare foarte lungă (495—711 zile) și demonstrează, așadar, că produsul patologic corneean este infectant.

Din puținele date existente în literatură s-ar părea că boala este transmisă de la om la om și prin contact. Gajdusek și colab. (1973) citează cazul unui neurochirurg mort de *papulosis atrophicans maligna* (Köhlmeier-Degos), la care sînt asociate leziuni neuropatologice de boală

¹ Ca leziuni necaracteristice menționăm: a) prezența celulelor „Jakob“ (neuroni cu aspect destins); b) prezența foarte rară a plăcilor senile PAS-pozitive.

² Au fost descrise de Vernon și colab. (1971) în citoplasma astrocitelor, cît și extracelular, însă legate de membranele celulare; ele au o dimensiune variabilă (între 65—85 și 100—120 μm), cu un simbur central și o membrană periferică. Bots și colab. (1971) descriu prezența în astrocite a unor forme hexagonale, cu un simbur dens de 85—115 μm , și a unor microtubuli a căror origine virală este încă incertă. Concomitent, Allen și colab. (1972) semnalează în nucleii neuronilor, într-unul din cazurile cu formă amiotrofică la care a fost posibilă biopsia cerebrală, prezența unor structuri helicoidale cu un diametru de 45 μm , iar în citoplasmă, a unor microtubuli de 18—20 μm . A fost evidențiată prezența unor structuri sub formă de cristal într-o porțiune de lob temporal și în cornul anterior al măduvei. Originea lor virală nu a putut fi identificată.

Creutzfeldt-Jakob și din a cărui suspensie cerebrală a fost posibilă reproducerea unei encefalopatii spongiforme la cimpanzeu și la maimuța-veveriță; deși nu este cunoscut în mod exact dacă boala a fost contractată în timpul unui act neurochirurgical efectuat asupra vreunui bolnav cu boala Creutzfeldt-Jakob, Traub și colab. (1974) consideră ca fiind posibilă această cale de transmitere a bolii.

Transmiterea bolii de la animale la om. Plecînd de la faptul că agentul bolii Scrapie, foarte asemănător cu cel al bolii Creutzfeldt-Jakob, poate fi transmis ocazional pe cale orală (Gordon, 1966), s-a pus problema dacă și la acesta din urmă există acest mod de transmitere (Bobowick și colab., 1973; Herzberg și colab., 1974). Alter și colab. (1975) au presupus că boala poate fi transmisă omului prin consum de creier de oaie contaminat. Puțin mai tîrziu, Alter și colab. (1977) prezintă cazul unei femei de origine etnică poloneză care demonstrează veridicitatea acestei idei. Este vorba, în cazul de față, de apariția bolii Creutzfeldt-Jakob după consumul de alimente tradiționale.

De asemenea, focalizarea bolii la evreii libieni din Israel ar putea avea tot o sursă alimentară (Alter, 1974).

Agentul etiologic al bolii este prezent la animalele domestice, în special la oaie, în estul mijlociu. Ingestia de creier de oaie ar fi cauza transmiterii virusului de la acest animal la om pe cale orală.

De menționat însă că există țări unde turbarea nu este încă eradicată și deci, se folosește vaccinarea antirabică cu vaccin formolat preparat din creier de oaie. În cazul că agentul bolii Creutzfeldt-Jakob, care este foarte rezistent la formol, ar fi cu adevărat prezent în creierul de oaie, aceasta ar impune revizuirea metodei de preparare a vaccinului din creier de oaie.

Caracterele virusului. Boala Creutzfeldt-Jakob este de natură infecțioasă, iar agentul său este ușor transmisibil de la om la om, de la om la cimpanzeu și de la cimpanzeu la cimpanzeu.

Agentul său etiologic este încă neidentificat. S-a constatat însă că el este rezistent la căldură, formaldehidă și radiații cu ultraviolete; își păstrează proprietățile patogene timp de peste 2 ani de zile prin menținere la -70° (Gibbs și Gajdusek, 1971).

Traversează filtrele milipore de $220\text{ }\mu\text{m}$; nu a putut fi decelată prezența lui în filtratele obținute prin trecerea suspensiilor cerebrale prin aceleași membrane cu o porozitate mai mică de $220\text{ }\mu\text{m}$. Dimensiunea lui nu a fost încă stabilită. Prezența virionilor nu a putut fi decelată nici prin microscopie electronoptică și nici prin ultracentrifugare în gradient de densitate, deși procesele degenerative care apar în creierul bolnavilor și al animalelor cu boala experimentală par să fie rezultatul producerii și maturizării virusului (Gibbs și Gajdusek, 1972 a).

Poate fi menținut *in vitro*, prin cultivarea explantelor de țesut cerebral obținut prin biopsie de la bolnavi sau prin sacrificare de la cimpanzeii cu boală experimentală, o perioadă de peste 250 de zile (Gibbs și colab., 1968; Gajdusek și colab., 1972).

Cu produsul obținut din aceste culturi s-a realizat reproducerea experimentală a bolii la cimpanzei, fapt ce demonstrează că agentul bolii poate fi menținut în cultura de explante de creier o perioadă lungă de timp, însă fără a se putea preciza dacă s-a multiplicat sau nu.

Aspecte de microscopie electronoptică. Așa cum am mai menționat, inocularea cimpanzeului cu suspensia de creier de om cu boală Creutzfeldt-Jakob este urmată, după o perioadă de incubatie de luni de zile, de apariția unei boli caracterizate clinic prin tremor, ataxie, mioclonii, fasciculații, somnolență, tulburări vizuale și demență (Gibbs și colab., 1968; Gibbs și Gajdusek, 1969), iar morfopatologic, prin *status spongiosus*, degenerescență neuronală și glioză, localizate în substanța cenușie din cortexul cerebral și în ganglionii bazali (Beck și colab., 1969 a).

Recent, Lampert și colab. (1970; 1971) au întreprins cercetări electronoptice¹ la cimpanzeii cu boală Creutzfeldt-Jakob experimentală. Cu acest prilej, ei au demonstrat că leziunea de *status spongiosus* din cortexul cerebral corespunde proceselor citoplasmice umflate și vacuolizate, localizate în interiorul unui neuropil intact, fără a fi deci vorba de o lărgire a spațiilor extracelulare.

Unele procese citoplasmice umflate sînt recunoscute „ca dendrite, atunci cînd se atașează la terminațiile axonale prin joncțiuni sinaptice, sau cu proiecții astrocitare, cînd conțin filamente gliale”.

Procesele citoplasmice vacuolizate par a avea origine neuronală. Aceste vacuole sînt mărginite de o membrană, pe alocuri întreruptă, și conțin un material fin granular, fragmente de membrană ondulate și structuri veziculare. Adiacent proceselor citoplasmice, se remarcă umflături și începuturi de noi vacuolizări. Pe unele preparate se observă o rupere focală a membranelor plasmale și formarea fragmentelor de membrane în pereții proceselor de umflare. La marginea vacuolelor intracitoplasmice se constată fragmente de membrane cu aspect neregulat, cu triplă structură, tipică membranelor celulare. De asemenea, se evidențiază fagocitarea prelungirilor citoplasmice degenerate, cele mai multe dintre fagocite fiind celule gliale.

Caracteristice sînt și leziunile degenerative axonale, constînd dintr-o dezintegrare granulară și o fragmentare a axoplasmei, înconjurată de mielină cu aspect normal.

Astrocitele sînt și ele modificate. Aceste modificări constau dintr-o creștere a numărului filamentelor gliale, a mitocondriilor, a ribozomilor și a granulelor de glicogen. În astrocitele de aspect proliferativ este prezentă o abundență de granule de pigment.

Toate modificările astrocitare sînt interpretate de Lampert și colab. (1970; 1971) ca reacții secundare degenerării neuronale.

Unele celule nervoase prezintă clarificări citoplasmice grupate, un aparat Golgi mărit, un reticul endoplasmic abundent și dispersat și o creștere a neurotubulilor și a pigmentului lipocromic. Adesea, citoplasma clară se umflă sau herniază.

¹ Studiul a fost efectuat pe piese obținute de la patru cimpanzei inoculați cu suspensii de creier de la diverși bolnavi cu boală Creutzfeldt-Jakob și de la un cimpanzeu inoculat cu suspensia de creier provenit de la unul dintre cimpanzeii cu boală experimentală. Fragmentele de cortex cerebral și de substanță albă subcorticală din lobii frontal, parietal și occipital, recoltate prin sacrificarea animalelor la două luni de la apariția simptomelor clinice de boală, au fost fixate în tetraoxid de osmiu 1% în tampon-fosfat sau în glutaraldehidă de 1%, în același tampon.

Rareori se constată depozite de lipide în celulele endoteliale și în pericitele vaselor mici. Sînt frecvente însă veziculele pinocitotice în endoteliul capilarelor.

Pe alocuri, în substanța albă subcorticală, procesele citoplasmice sînt umplute cu profiluri circulare și tubulare, avînd dimensiunea de 30—40 mμ.

Modificările electronoptice demonstrează similitudinea dintre polioencefalopatia presenilă subacută naturală și cea obținută experimental; deosebirea constă numai din modul de interpretare a acestor modificări. Dealtfel, Kidd (1967) arată că procesele neuronale care conțin vacuole pline cu fragmente de membrane se aseamănă cel mai mult cu leziunea cea mai caracteristică din boala experimentală. Foncin (1967) demonstrează prezența de vacuole citoplasmice legate de membrană, multe dintre acestea fiind parțial umplute cu membrane ondulate, leziuni pe care Gonatas și colab. (1965) nu le-au observat. Acești din urmă autori constată însă o umflare și o herniere a citoplasmei astrocitelor și neuronilor.

Lampert și colab. (1971) au semnalat, de asemenea, vacuole în astrocitele umflate, ceea ce a scăpat observației celorlalți autori.

Vernon și colab. (1971) au evidențiat însă, pe preparatele de biopsie cerebrală de la cazurile cu polioencefalopatie presenilă subacută, particule asemănătoare virusurilor. Dealtfel, Lampert și colab. (1971) au descris particule asemănătoare virusului, cu o dimensiune egală cu cea a virusului Papova, în creierul unui cimpanzeu cu boală Creutzfeldt-Jakob experimentală.

În interpretarea acestor formațiuni corpusculare trebuie să se țină seama de faptul că Rogers și colab. (1967) au izolat din creierul și din țesuturile cimpanzeilor cu boală experimentală Kuru nu mai puțin de 47 de tulpini de virusuri, unele dintre acestea capabile să inducă un efect citopatic sincițial și spumos.

În concluzie, leziunile electronoptice din boala experimentală a cimpanzeului sînt caracterizate prin prezența unor vacuole mici, situate mai ales la nivelul proceselor dendritice și axonale. Aceste vacuole se măresc treptat, ocupînd întreaga citoplasmă, a cărei arhitectură este distrusă. Vacuolizările sînt prezente în astrocite, însă predomină în neuroni. Unitățile de membrană, care constituie pereții vacuolelor, se acumulează odată cu creșterea de volum a acestora; vacuolele se umplu apoi cu aceste unități membranoase, care, cu timpul, se rulează în secțiune transversală, luînd aspectul unui ghem, ca un mic virion, însă care nu este virion adevărat.

3.9.3. PANENCEFALITA SCLEROZANTĂ SUBACUTĂ (PESS)

Este cunoscută și sub denumirile de: leucoencefalită sclerozantă subacută, encefalită subacută cu incluzii, panencefalită, panencefalită nodulară, encefalită sclerozantă subacută, encefalită hiperkinetică progresivă subacută, encefalită progresivă subacută, encefalită hiperkinetică subacută, encefalită subacută, leucoencefalită subacută, panencefalită subacută, encefalită psihotică subacută, encefalită endemică subacută, en-

cefalită idiopatică subacută, encefalită sporadică subacută și encefalită rujeoloasă lentă.

Prima descriere anatomoclinică a unei encefalite subacute la copil îi aparține lui Dawson (1933; 1934). Această formă de encefalită, prin prezența incluziilor celulare, a fost denumită „encefalita subacută cu incluzii“.

În 1939, Pette și Döring au descris o encefalită similară, pe care au denumit-o panencefalita nodulară Pette-Döring.

În același an, van Bogaert și De Busscher (1939) au publicat o observație anatomoclinică a unui tip cu totul particular de encefalită. Considerat inițial ca o „scleroză difuză inflamatorie a substanței albe a emisferelor“, acest tip de encefalită a fost definit de van Bogaert (1945), pentru a-i sublinia caracterul inflamator, localizarea axială și mersul subacut evolutiv, ca „leucoencefalită sclerozantă subacută“.

În decursul anilor, această formă de encefalită a suscitat un deosebit interes, formînd subiectul a numeroase studii anatomoclinice și de laborator (Myle și van Bogaert, 1949; Dubois și colab., 1949; Martin și colab., 1950; Macken și Bhermitte, 1950; Geinert și Müller, 1955; von Krücke, 1957; Wender, 1957; Macchi, 1958; Haymaker și colab., 1958; St. Drăgănescu și colab., 1959, 1960; Nagel și colab., 1959; Seitelbergen — cit. de van Bogaert și colab., 1961; Petsch și colab., 1961; Guazzi — cit. de van Bogaert și colab., 1961; Usunoff și colab. — cit. de van Bogaert și colab., 1961; Grüner — cit. de van Bogaert și colab., 1961; Osetowska și Torck, 1962 etc.).

Pînă acum cîțiva ani, leucoencefalita sclerozantă subacută și encefalita subacută cu incluzii Dawson constituiau entități distincte ale aceluiasi grup eterogen al encefalitelor primitive infantile nedeterminate etiologic.

Diverși autori (van Bogaert, 1945; Lhermitte, 1950; Haymaker și colab., 1958; St. Drăgănescu și colab., 1962 etc.) consideră că, prin caracterul lezional, ca și prin evoluția clinică, leucoencefalita sclerozantă subacută, encefalita subacută cu incluzii Dawson și encefalita Pette-Döring reprezintă manifestări ale unei etiologii comune, în care evoluția lentă poate fi datorată fie proprietăților agentului în cauză, fie, mai ales, reactivității gazdei. Astăzi este însă unanim admis că aceste două forme de encefalită sînt una și aceeași boală, pe care Gajdusek, împreună cu Zeman, Sever, Alpers, Adels și Gibbs (cit. de Gajdusek, 1971) o denumesc panencefalită sclerozantă subacută (PESS). Denumirea nu este însă cea mai adecvată. Ținînd seama de mecanismul etiopatogenic, o serie de autori (Adels și colab., 1968; Horta-Barbosa și colab., 1969) propun denumirea de „encefalită rujeoloasă tardivă și lentă“, adică o encefalită care apare, după luni sau chiar ani de zile de la infecția rujeoloasă primară, în urma activării și răspîndirii lente a virusului rujeolos în celulele nervoase.

Epidemiologie. Panencefalita sclerozantă subacută are o distribuție pe întreg globul. Se pare însă că boala are predilecție pentru unele grupe etnice. Ea este mai comună la evreii din Arabia și sepharzi, decît la evreii ashkenazi din Israel (Soffer și colab., 1976). Aceeași diferență a fost observată între negrii și albi din Africa de Sud (McDonald și colab., 1974).

După Canal și Torck (1964) PESS este de 3 ori mai frecventă la băieți decât la fete, fapt confirmat recent și de Jabbour și colab. (1972) și de Modlin și colab. (1976). Apare mai frecvent în familiile din mediul rural, față de cele din mediul urban (Brody și Detels, 1970; Halsey și Modlin, 1976).

Simptomatologie. Evoluție. Debutul este de obicei insidios, în medie la vârsta de 10 ani, cele mai frecvente îmbolnăviri fiind între 5 și 15 ani, deși au fost descrise cazuri sub 1 an, iar cazurile la adult — mai recent descrise, dar contestate — au depășit și vârsta de 50 de ani. Foarte rar debutul poate fi brutal, cu febră și stupoare, sau pseudotumoral, cu fenomene de hipertensiune intracraniană. La adolescent, debutul poate fi asemănător cu cel al demenței precoce. Au fost descrise și debuturi prin tulburări de echilibru (Garon și colab., 1959; Arseni și colab., 1969) sau prin catatonie (Heidrich și Wuenscher, 1961).

Analizându-se antecedentele copilului, se poate reține debutul în medie la 5 ani de la o rujeolă, contractarea rujeolei la o vârstă mai mică decât în loturi de control sau absența rujeolei în antecedente. Debutul se face prin modificări psihice, după care evoluția este progresivă.

Evoluția clinică poate fi stadializată — în acord cu J. Macken — după cum urmează:

1. Tulburări psihice și psihoorganice
2. Tulburări motorii și hiperkinezii
3. Hipertonie de decorticare și cașexie

Periodizarea actuală a bolii se face în patru stadii (Jabbour și colab., 1969):

Stadiul I — de disfuncție cerebrală —, în care apar iritabilitate, tulburări afective, apatie, indiferență, tendința la izolare, letargie, regresie a limbajului, pierderea celor achiziționate (scris, tulburări de praxie, de îmbrăcare, de folosirea obiectelor, agnozie).

Treptat, copilul devine confuz, apar crize halucinatorii și crize de agitație psihomotorie, asistându-se la o disoluție progresivă a intelectului, disoluție centrată pe un nucleu afazic-agnozo-apraxic.

Stadiul II — stadiul semnelor motorii și convulsive, de apariție a miocloniilor și a altor mișcări involuntare, a tulburărilor de coordonare, a crizelor convulsive. Aceste modificări motorii sînt acompaniate de continua dezintegrare a activității psihice. Analizînd tulburările motorii, trebuie să ne referim atît la reducerea motilității voluntare, cît și la prezența, de altfel caracteristică, a hiperkineziilor. Particulare sînt miocloniile — mișcări involuntare, bruște, care cuprind globii oculari, musculatura feței, a membrelor și care se pot generaliza, cu căderea copilului. Miocloniile sînt ritmice, regulate 4—12/min., regularitate care se menține pe o lungă perioadă de timp. În afara miocloniilor, mai pot apărea: mișcări coreice sau coreoatetozice, mișcări balice sau stereotipe. În acest stadiu survin și crize epileptice, focale sau generalizate, cu frecvență variabilă. Apariția crizelor comițiale accentuează tulburările psihice.

Stadiul III — comă și tulburări ale sistemului nervos autonom. În acest stadiu sînt prezente hipertonia, de tip extrapiramidal cel mai adesea, simetrică sau asimetrică, putînd să debuteze la un membru și să se generalizeze.

Fig. 114 — Panencefalită sclerozantă subacută: aspect de hemirigiditate decerebrată, cu hiperextensia extremităților (St. Drăgănescu și colab., 1960).



Pe măsură ce hipertonia avansează, hiperkineziile se reduc pînă la dispariție. Treptat, apare o rigiditate de decorticare (fig. 114, 115), cu hiperextensie a membrelor inferioare, cele superioare fiind în flexie, adducție, semipronație, cu degetele în adducție și flexie, sau rigiditate decerebrată.

Apar tulburări vegetativ importante, cu febră, transpirații profuze. În acest stadiu majoritatea bolnavilor mor, fie printr-o boală intercurrentă, fie prin colaps și hipertermie.

O parte trec în *stadiul IV* — de pierdere a funcției corticale, mutism, tetraplegie spastică, cașexie.

Evoluția este întretăiată și modificată prin existența bolilor intercurrente și a convulsiilor, dar:

a) peste 80% din bolnavi au o evoluție progresivă, cu durată de 1—3 ani pînă la exitus;

b) la 10% evoluția este rapidă — sub 3 luni —, cazul cu cea mai rapidă evoluție fiind de 2 săptămîni;

c) în sfîrșit, 10% se încadrează într-o formă mai lentă, cu durată de 4—8 ani.

Cu totul ocazional, boala are o formă remitentă, cu exacerbari și remisiuni, formă care se aseamănă cu scleroza multiplă (Landau și Luse,



Fig. 115 — Același caz după 2 ani și 9 luni de evoluție a bolii (stadiul final): contractură în flexie și cașexie.

1958; Resnick și colab., 1968; Donner și colab., 1972; Dubois-Dalcq și colab. 1974). Excepționale sînt supraviețuirile peste 10 ani (Kennedy, 1968).

Diagnostic paraclinic. EEG, semnele sugestive pentru PESS au fost descrise inițial și independent de Radermecker și Cobb; ele constau din complexe periodice de unde lente, de mare amplitudine, sincrone cu miocloniile (complexele Radermecker).

Complexele periodice Radermecker au următoarele caracteristici:

- a) sînt bilaterale, de obicei simetrice și sincrone;
- b) au un aspect stereotip, fiind identice în toate culegerile;
- c) un complex este format din două sau mai multe unde *theta* difazice, trifazice sau polifazice, precedate de o undă lentă ascuțită;
- d) amplitudine de 300—500 μ V;
- e) repetarea cu regularitate în relație de 1/1 cu miocloniile (4—12 complexe/min.).

Mecanismul de apariție a complexelor periodice este explicat actualmente prin existența leziunilor în trunchiul cerebral superior și alte structuri subcorticale, în stadiile precoce ale bolii, cu relativa preservare a cortexului cerebral și a talamusului (Lenard și colab., 1976). Evoluția bolii — extinzînd modificările patologice la scoarța cerebrală, talamus, nucleii bazali — duce la alterarea treptată a aspectului de fond dintre complexe, prin creșterea procentului de ritmuri lente, urmată în stadiul final de dispariția complexelor periodice.

Modificările lichidiene, observate în cursul evoluției bolii, constau din ușoară limfocitoză, cu creșterea globulinelor și mult mai puțin a albuminelor. S-a constatat de către numeroși autori (van Wymeersch și colab., 1957; Bauer, 1961; Kolar și colab., 1967; Katz și colab., 1968; Bergman, 1968), atît în lichidul cefalorahidian, cît și în serul sanguin, o creștere a fracțiunilor gammaglobulinice. Gammopatia oligoclonală — atît în ser, cît și în LCR — este însă mai specifică bolii (Löwenthal, 1969; Norrby și Vandvik, 1974).

Morfopatologie. Panencefalita sclerozantă subacută constă din prezența proceselor inflamatorii perivasculare limfo-plasmocitare, din hiperplazia glială izomorfă și, uneori, din existența nodulilor gliali. Leziunile sînt localizate predominant în substanța albă subcorticală a encefalului și în substanța cenușie învecinată (fig. 116). De asemenea sînt caracteristice leziunile demielinizante din substanța albă a aceluiași teritorii (fig. 117, 118, 119) și glioză fibrilară, în special în leziunile mai vechi. Procesele demielinizante variază de la caz la caz, uneori putînd lipsi complet (Peters — cit. de van Bogaert și colab., 1961; St. Drăgănescu și colab., 1960), alteori ajungînd la stadiul de necroză (Alajouanine și colab., 1956; Duma și colab., 1963). Demielinizările au un aspect net delimitat, fiind identice cu cele din leucoencefalita Schilder; ele sînt localizate în formațiunile albe ale emisferelor cerebrale, întinzîndu-se uneori și în substanța albă axială.

Caracterul proliferativ (Bodechtel și Guttman, 1931; Rosanoff, 1947), în absența celulelor „în bastonaș“ (fig. 120, 121, 122), este de asemenea important de semnalat, denumirea de leucoencefalită sclerozantă subacută, dată de van Bogaert, corespunzînd întru totul din punct de vedere morfopatologic.



Fig. 116 — Panencefalită sclerozantă subacută: demielinizare difuză în regiunile parietală și temporală (St. Drăgănescu și colab., 1960).

Fig. 117 — Panencefalită sclerozantă subacută: placă de demielinizare, net limitată, situată în axul giral al circumvoluției frontale a III-a; același proces de demielinizare, însă de aspect neomogen, se observă în peretele ventriculului lateral (St. Drăgănescu și colab., 1962).

Pe lângă procesele inflamatorii perivascularare, glioza izomorfă și demielinizările din substanța albă, unii autori (Zeman și Whieldon, 1962; Allen, 1969), descriu prezența în cortexul cerebral a unei proliferări astrocitare și microgliale.



Fig. 118 — Panencefalită sclerozantă subacută, care evoluează de 1 an și 8 luni. Secțiune verticofrontală prin regiunea lenticulo-insulară dreaptă; zone de demielinizare de intensități variate sub cortexul insular sublenticular, în capsula internă, în hipotalamus, în bandeleta optică și în nucleul lenticular (St. Drăgănescu și colab., 1963)

Fig. 119 — Panencefalită sclerozantă subacută: demielinizare predominantă în lobul temporal stâng, centrul oval și regiunea insulară, cu paloare în axul mielinic al circumvoluției corpului calos, care apare atrofie (St. Drăgănescu și colab., 1960).

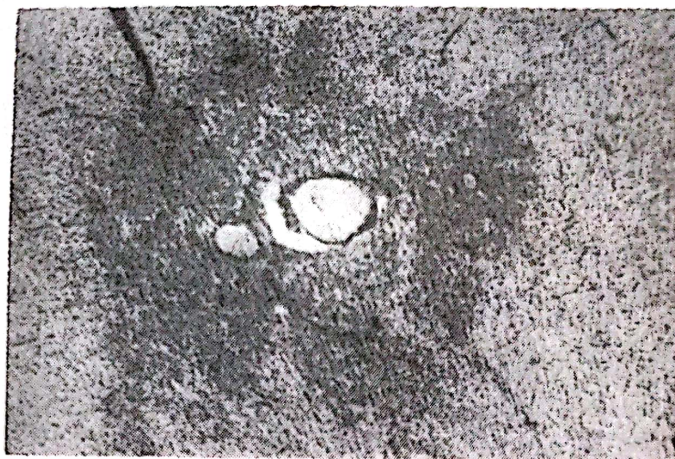


Fig. 120 — Panencefalită sclerozantă acută: intensă hiperplazie glială izomorfă la nivelul unei plăci de demielinizare centrată de două venule, cu un proces infiltrativ hematogen; zona de proliferare glială se continuă, crescând progresiv în țesutul din jur (St. Drăgănescu și colab. 1959).

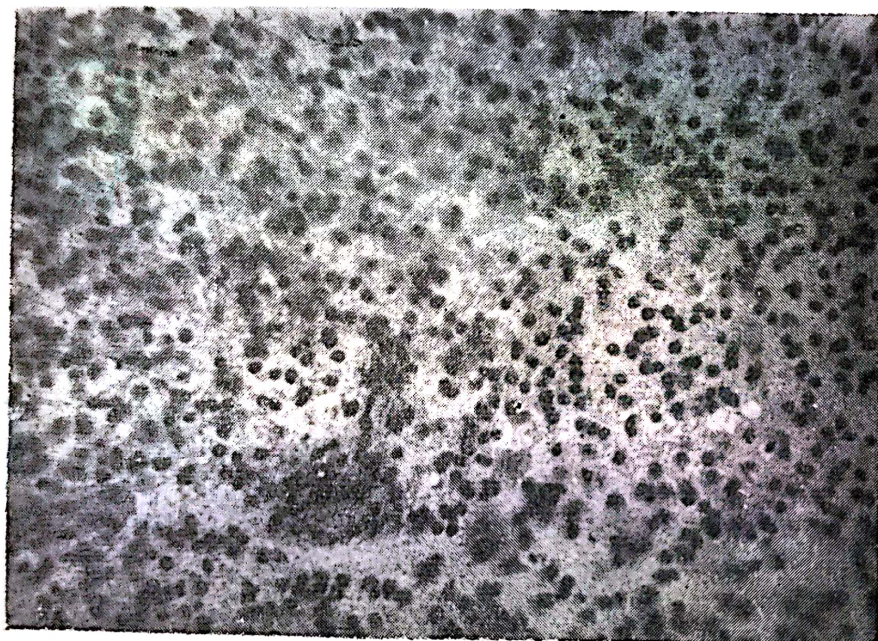


Fig. 121 — Panencefalită sclerozantă subacută: glioză difuză în insulă.



Fig. 122 — Panencefalită sclerozantă subacută. Corp callos: glioză cu noduli gliali.

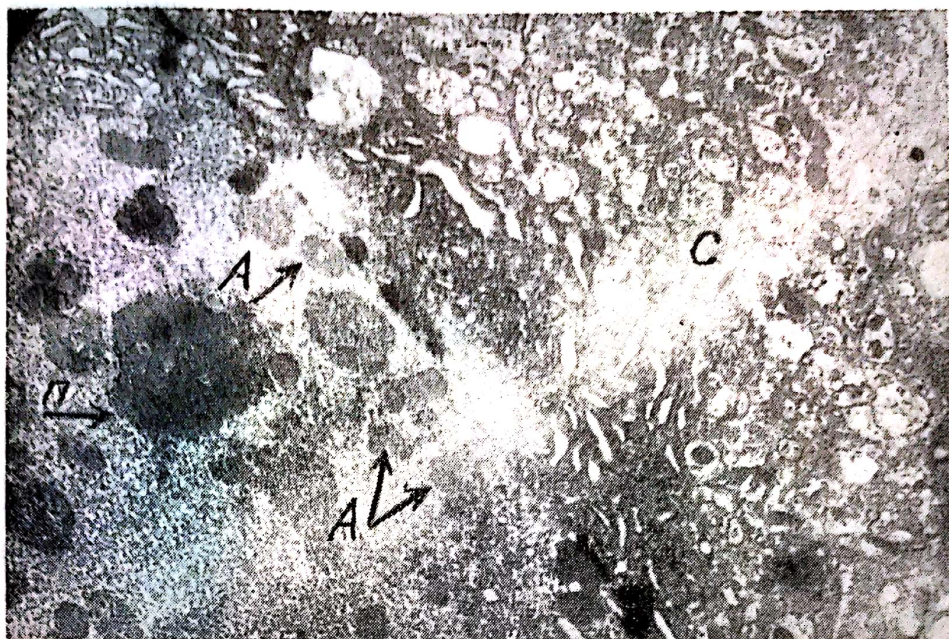


Fig. 123 — Panencefalită sclerozantă subacută: celulă nervoasă din cortexul cerebral (biopsie cerebrală):

A — agregate de filamente nucleocapsidare; n — nucleol; C — citoplasmă (X 16 000).

Altă caracteristică a bolii o constituie incluziile în nucleii și în citoplasma neuronilor și a celulelor gliale (Drăgănescu și colab., 1960; Allen, 1969). Ele sînt de aspect eozinofil, Feulgen-negative (absența de ADN) și colorabile cu pironină (prezența de ARN).

Creierul însă nu este uniform afectat. Osetowska (1959) arată că lobi occipitali sînt cel mai frecvent și cel mai sever atinși.

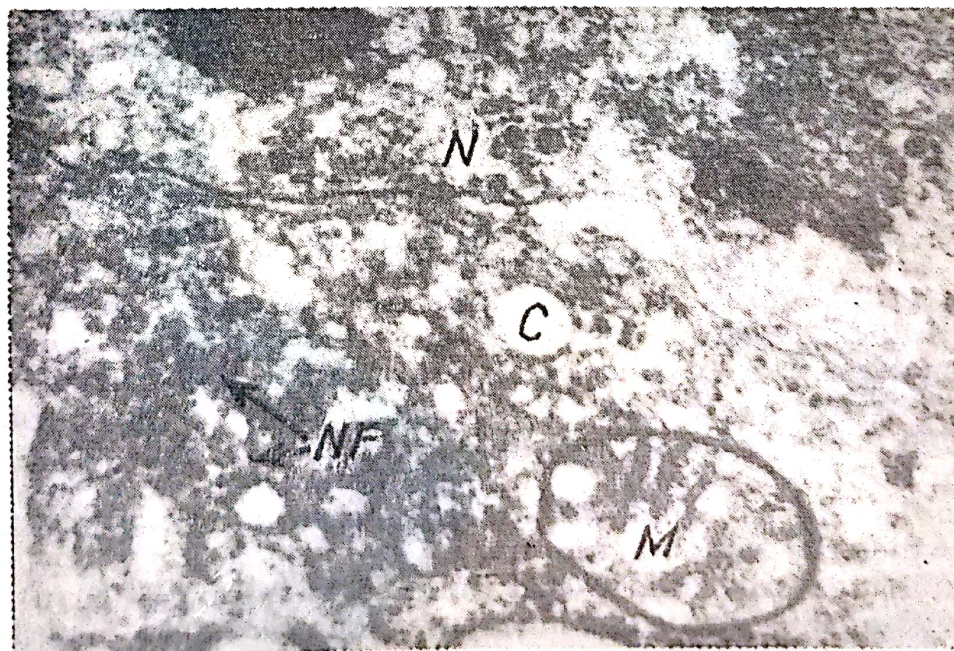


Fig. 124 — Panencefalită sclerozantă subacută: celulă nervoasă din cortexul cerebral (biopsie cerebrală).

N — nucleu; C — citoplasmă; M — mitocondrie; NF — nucleocapside filamentoase (X 80 000).

Studiile electronoptice ale biopsiilor de creier de la bolnavii cu PESS (Bouteille și colab., 1965; Tellez-Nagel și Harter, 1966 a; Ulrich și Kidd, 1966; Gonatas, 1967; Gonatas și Shy, 1965; Périer și Vanderhaeghen, 1966; Périer și colab., 1967; Freeman și colab., 1967; Shaw și colab., 1967; Shaw, 1968; Dorie și colab., 1968; Herndon și Rubinstein, 1968; Zu Rhein și Chou, 1968; Toga și colab., 1961; Hashida și Yunis, 1970; Oyanagi și colab., 1971; Arseni și colab., 1972 a etc.) au evidențiat prezența structurilor nucleocapsidare asemănătoare paramixovirusurilor (fig. 123, 124).

Leziunile majore constau din filamente nucleocapsidare, corpi nucleari de tip A, B și C, structuri cu aspect de grilaj și structuri filamentoase din nucleii neuronilor (Oyanagi și colab., 1971).

Filamentele nucleocapsidare apar sub formă de agregate (probabil incluziile evidențiate cu microscopul optic); ele sînt mai frecvente în nucleul neuronilor și al oligodendroglilor și mai rar semnalate în astrocite. Uneori, aceste filamente nucleocapsidare sînt observate și în citoplasma neuronilor. Ocupă în întregime nucleul oligodendrogliei, cromatina fiind împinsă la periferia membranei nucleare, iar în jurul lor nu apare nici o zonă clară care să corespundă haloului observat cu ajutorul microscopului optic. Filamentele din interiorul acestor agregate, aranjate neregulat și numai pe alocuri dispuse paralel, au o lungime de peste 3000 Å și o structură tubulară cu diametrul exterior de 170 Å și cel interior de 70 Å. Pe pereții lor externi se văd granule sferice, dispuse ordonat la interval de aproximativ 40 Å. Filamentele și structurile filamentoase din citoplasma oligodendrogliei au morfologie variată, diametrul de 200—250 Å și sînt dispuse sub formă de agregate cu aspect mai lax; ele sînt definite ca „filamente granulare”. Prezența de virus în formare sau a particulelor asemănătoare virionilor de paramixovirus nu a fost însă observată (Oyanagi și colab., 1971).

Corpii nucleari sînt frecvent întîlniți în astrocitele din substanța albă și cenușie, iar apariția lor precedă pe cea a nucleocapsidelor (Zu Rhein și Chou, 1968; Oyanagi și colab., 1970) și reprezintă focarele timpurii de formare a acestora din urmă.

Corpii nucleari de tip A, semnalati de Bouteille și colab. (1965), Périer și colab. (1967), Ulrich și Kidd (1966), Dorie și colab. (1968), Zu Rhein și Chou (1968), Herndon și Rubinstein (1968), Toga și colab. (1961), Oyanagi și colab. (1971), reprezintă incluzia nucleară de tip A, cu un diametru de 1,2—3,5 μ (predomină însă cei cu diametrul de 1,7 μ) și sînt constituiți din agregate de particule dense, înconjurate de structuri inelare de material fibrilar. Particulele sînt relativ uniforme, de cele mai multe ori sferice și au o dimensiune de 20—30 Å în diametru.

Corpii nucleari de tip B (Zu Rhein și Chou, 1968; Oyanagi și colab., 1971) sînt de formă rotundă, au o densitate medie la electroni, un diametru de 0,5—0,8 μ și prezintă aspect omogen sau sînt constituiți din spirale de material fibrilar foarte fin.

Corpii nucleari de tip C sînt de dimensiune mică (0,6 μ), rotunzi și constau din cîteva granule înconjurate de spirale de material fibrilar fin.

Structurile cu aspect de grilaj (Périer și colab., 1967; Toga și colab., 1969; Oyanagi și colab., 1971) sînt relativ rare. Au fost

însă semnalate și în neuronii cortexului cerebral din mioclonia epileptică (Brown și colab., 1968), în talamusul și hipotalamusul șoarecilor și șobolanilor normali și la cei cu boala Scrapie (Chandler, 1966; Chandler și Willis, 1966), în nucleii celulelor din ganglionul cervical al pisicilor normale (Seite, 1970). Aceste structuri care ocupă porțiunea centrală a nucleului, sînt formațiuni „în bastonaș”, cu o lungime în jur de 7,5 mm. Ele reprezintă o încrucișare de linii paralele, distanțate la 100 Å, sugerînd aspectul unui grilaj.

Structurile filamentoase din nucleii neuronilor apar sub formă de pachete, constituite din filamente scurte și sînt distincte de structurile cu aspect de grilaj.

Etiologie. Etiologia virală a fost presupusă încă de la descrierea bolii. Pe baza incluziilor de aspect eozinofil, prezente în citoplasma și în nucleii celulelor nervoase și a oligodendroglilor, Dawson (1933; 1934) a susținut etiologia herpetică, deși virusul nu a fost izolat. Concepția etiologiei herpetice a fost întărită și mai mult, cînd Sherman și colab. (1961) au evidențiat prezența unei fluorescențe pozitive în creierul unui bolnav cu PESS folosind serul antiherpetic, mulți autori considerînd-o ca o formă atipică sau cronică de encefalită herpetică.

Haymaker și colab. (1958), pe marginea unei serii de cazuri, au descris ca fiind patognomonice incluziile intranucleare de tip A Cowdry în neuronii corticali și în celulele gliale și oligodendrogliale, leziunile infiltrative limfoplasmocitare, nodulii neuronofagici, hiperplazia astrocitară și demielinizările. Dacă incluziile descrise sînt caracteristice infecției herpetice, celelalte modificări parenchimotoase sînt mai frecvent întîlnite și în alte forme de encefalită, așa încît etiologia bolii la acea vreme a rămas încă neelucidată.

Cercetări ulterioare au căutat însă să deslușească această problemă. Bouteille și colab. (1965), studiînd electronoptic fragmentele de creier de la un bolnav cu PESS, au evidențiat prezența unor particule virale asemănătoare grupului rujeolă-distemper, ceea ce a sugerat existența unei relații între această boală și grupul paramixovirusurilor. Aceasta a fost și mai mult întărită de cercetările lui Connolly și colab. (1967), prin care s-a arătat că anticorpii rujeoloși sînt prezenți în titruri foarte ridicate în sîngele bolnavilor cu PESS; cu ocazia aceluiași cercetări s-a demonstrat existența, cu ajutorul unui ser imun antirujeolos, în creierul bolnavilor cu PESS, a unei fluorescențe specifice.

Cu ocazia Congresului ținut în 1967 la Bethesda, Sever și Zeman (1968) atrag atenția asupra relației PESS — rujeolă. Din discuțiile purtate cu această ocazie nu s-a ajuns la concluzia că virusul rujeolos ar fi agentul etiologic al PESS; răspunsul definitiv a fost dat abia după doi ani, cînd a fost posibilă izolarea virusului și transmiterea bolii la unele animale.

Transmiterea experimentală a bolii la animale. Primele rezultate pozitive în ceea ce privește reproducerea experimentală a bolii la animale au fost comunicate de Pelc și colab. (1958). Autorii au inoculat suspensie de creier de la un bolnav cu panencefalită sclerozantă subacută la două maimuțe *Cynomolgus* și au obținut la 15 și, respectiv, 18 zile de la instituirea infecției fenomene clinice de encefalită. Boala experimentală a putut fi reprodusă și în pasajul următor la una

din cele două maimuțe inoculate, pentru ca în pasajul 3 fenomenele clinice să se stingă. Cu această ocazie, autorii au descris la maimuțe după primul pasaj prezența de incluzii în nucleul celulelor nervoase.

Adels și colab. (1968) au încercat să transmită boala la primate, capre, oi, porci, curcani, rațe și găște prin inocularea suspensiilor de creier de la 15 cazuri de panencefalită sclerozantă subacută, însă fără să obțină vreun rezultat pozitiv. La aceleași rezultate negative au ajuns Freeman și colab. (1967) și Jabbour și colab. (1969), folosind în experiențele lor diverse specii de animale.

Horta-Barbosa și colab. (1969) au inoculat intracerebral la maimuțe o tulpină de virus de PESS și au obținut un răspuns în anticorpi specifici, însă fără apariția vreunui semn clinic de boală peste 3 luni de zile, cât timp animalele au fost supravegheate.

Aceleași rezultate negative au fost obținute de Gibbs și colab. (1969) la primate și la nevăstuică. De asemenea autorii nu au putut decela, la animalele din experiment, prezența anticorpilor rujeoloși după o perioadă lungă de timp de la inoculare și nici nu au constatat o rezistență a lor față de virusul rujeolos.

În experiențele făcute pe maimuțe *Macaca mulatta*, Schumacher și colab. (1971) constată apariția rashului între a doua și a șasea zi de la inocularea virusului izolat de Payne și colab. (1969) din creierul unui bolnav cu PESS.

Primele rezultate pozitive, obținute la nevăstuica inoculată intracerebral cu suspensii de creier recoltat prin biopsii de la bolnavii cu PESS, au fost semnalate de Katz și colab. (1968). După autori, boala apare după o perioadă lungă de incubare, este transmisibilă în serie și este caracterizată clinic printr-o stare de apatie, fenomene ataxice, paralizii ale trenului posterior, convulsii și comă, iar electroencefalografic, prin modificări profunde de ritm. Aceste modificări electroencefalografice nu pot însă fi comparabile cu cele observate la bolnavii cu această boală (Niedermeyer și colab., 1972).

În continuarea cercetărilor, Katz și colab. (1970) izbutesc, de asemenea să transmită boala la aceeași specie animală inoculând, intracerebral, culturile de celule de creier uman cu PESS și culturile de celule renale de maimuță verde africană (AGMK) infectate cu germenul izolat.

Autorii menționați au descris, la examenul histopatologic, al creierelor de la nevăstuicile cu boala experimentală, prezența unui proces inflamator difuz, localizat atât în substanța albă, cât și în cea cenușie, a manșoanelor perivascularare formate din granulocite și celule mononucleare, a neuronofagiei și a procesului inflamator parenchimos format din leucocite și microglii, iar pe alocuri necroze; de asemenea, autorii au relevat o proliferare astrocitară și prezența de incluzii intranucleare caracteristice, unele dintre ele înconjurate cu halou, ocupînd o parte din nucleu, iar altele întreg nucleul.

Concomitent cu reproducerea experimentală a bolii la nevăstuici (Katz și colab., 1968), cercetările întreprinse de Wear și colab. (1968) au demonstrat susceptibilitatea hamsterului și a șoarecului nou-născut față de agentul PESS. Datele obținute confirmă cercetări mai vechi care semnalau reușite în selectare de tulpini neurovirulente de rujeolă, pentru

rozătoare (Imagawa și Adams, 1958; Waksman și colab., 1962; Burnstein și Byington, 1968; Johnson și Johnson, 1968).

Un studiu clinic, virusologic și histopatologic al encefalitei induse la hamsterii și șoarecii nou-născuți prin inocularea intracerebrală a unei tulpini autohtone de virus rujeolos, izolată de la un bolnav cu PESS (Cajal și colab., 1971; Arseni și colab. 1972 a), comparativ cu cea a unei tulpini de virus rujeolos de colecție, a demonstrat susceptibilitatea mai mare a hamsterului nou-născut în raport cu cea a șoarecelui nou-născut (Drăgănescu și colab., 1972) și, totodată, deosebiri dintre cele două tulpini folosite în ceea ce privește capacitatea lor encefalitogenă¹ (Cernescu și colab., 1972 a și b).

Incriminarea virusului rujeolos ca agent etiologic al bolii. Baublis și Payne (1968), plecând de la observațiile lui Bouteille și colab. (1965) și ale lui Connolly și colab. (1967), încearcă izolarea virusului rujeolos în culturi obținute prin tripsinizarea fragmentelor de creier recoltate prin biopsie de la bolnavii cu PESS și obțin apariția în aceste culturi a sincițiilor cu incluzii intranucleare și intracitoplasmice colorabile cu serul rujeolos, cuplat cu izocianat. Prin culturi mixte de celule nervoase obținute prin tripsinizarea fragmentelor biopsice cerebrale sau după deces, de la bolnavi cu PESS cu celule sensibile față de virusul rujeolos, de celule primare de rinichi de embrion uman, celule renale de maimuță verde africană — VERO, celule renale de *Cercopithecus aethiops* — R6CA, HeLa, Hep—2 și BSC—1, diploide umane — WI—38, atât în prezența, cât și în absența factorului de fuziune (suspensie de virus *parainfluenzae* 3, inactivat prin ultraviolete timp de 6—8 min.), Baublis și Payne (1968); Chen și colab. (1969) Horta—Barbosa și colab. (1969), Payne și colab. (1969), Barbanti—Brodano și colab. (1970), Parker și colab. (1970), Arseni și colab. (1972 a), Degré și Vandvik (1971) obțin același efect citopatic, germenele izolat avînd capacitate hemaglutinantă, care este inhibată de serul antirujeolos. Efectul citopatic sincitizant, precum și izolarea virusului rujeolos de la cazurile cu PESS, i-au determinat pe autori (Baublis și Payne, 1968; Chen și colab., 1969; Horta—Barbosa și colab., 1969; Cajal și colab., 1971; Cernescu și colab., 1972 a; Drăgănescu și colab., 1972; Arseni și colab., 1972 a etc.) să considere că în această formă de encefalită virusul ar fi de aspectul genom viral complet, care induce formarea unui represor pentru expresia funcțiilor tardive, sau al unui genom incomplet, defectiv, care nu se poate replica decît în urma recombinării sale cu un alt genom.

Un răspuns la această alternativă poate fi adus de studiul rezistenței liniei de celule inițiate din creier față de suprainfecția cu virus rujeolos. Cercetările au demonstrat că o tulpină sălbatică autohtonă inoculată pe acest substrat determină un titru comparabil cu cel realizat pe un substrat similar (WI-38), fapt ce exclude într-o oarecare măsură prima ipoteză. Cît privește cea de-a doua posibilitate, Huang și Baltimore (1970) subliniază faptul că în PESS, ca în multe alte sisteme

¹ Tulpina PESS prezenta, la primul pasaj de la izolarea sa din biopsia din creierul de la bolnavul cu PESS, o neurovirulență marcată; capacitatea sa encefalitogenă devine aceeași cu cea a tulpinii de rujeolă sălbatică după numai 5 pasaje pe linia de celule WI-38.

virus-gazdă, producția de particule virale defective reprezintă un mecanism interferent pentru sinteza de particule standard. Aceste particule defective se caracterizează prin existența proteinelor structurale, replicarea unei părți din genom, sinteza completă în prezența unui helper și interferența cu producția de virus omolog complet.

În ceea ce privește helperul incriminat de unii autori, există însă o serie de date asupra identității sale. Astfel, Koprowski și colab. (1970) și Brabanti-Brodano și colab. (1970)¹ au evidențiat, prin studii electrono-optice, prezența unor virioni de tipul Papova, în timp ce Brody și Detels (1970), prin argumente epidemiologice, au susținut participarea agentului infecțios al unei zoonoze.

Trebuie făcută o remarcă și referitor la evoluția liniei de celule inițiate din biopsia de creier. Se cunoaște că există o limită a vieții *in vitro* a celulelor cultivate din biopsii de creier, evaluată la 12—14 pasaje. Katz și colab. (1969 a) au semnalat, în două cazuri, transformarea celulelor astfel cultivate, ceea ce constituie un argument în plus pentru parazitarea concomitentă cu un virus de tip Papova, iar Cajal și colab. (1971) au constatat că, după 20 de pasaje, cultura inițială prezintă zone de creștere luxuriantă, pleomorfism nuclear, cariotip aneuploid.

Cercetări de microscopie electronoptică, imunofluorescență și adsorbție în ultraviolete a secțiunilor de creier de la bolnavi cu PESS sugerează că virusul rujeolos este defectiv sau incomplet. Faptul este susținut și de constatările lui Baublis și Payne (1968) că virusul din mediul de cultură devine infectant și hemaglutinant numai după câteva subculturi.

După unii autori, s-ar putea ca, în celulele cerebrale, o deformare genetică virală represată sau incomplet exprimată să determine o producție asincronă de subunități virale sau o asamblare incompletă sau defectivă a lor. O astfel de infecție, transmisă direct de la o celulă la alta, ar putea să scape de sub controlul imunității atât umorale, cât și celulare.

Argumente serologice. În favoarea etiologiei rujeoloase² a PESS există însă destule argumente serologice. În sângele și în LCR al bolnavilor cu această formă de encefalită s-a constatat existența unui răs-

¹ Koprowski și colab. și Brabanti și colab. consideră existența unei duble infecții (un virus identic celui rujeolos și un virus ADN neidentificat, probabil din grupul Papova).

² După Horta-Barbosa și colab. (1970) și Ter Meulen (1972 a) virusul ar prezenta similitudini cu virusul vaccinal. Moldin și colab. (1976) constată că după vaccinarea antirujeoloasă riscul de PESS este de 0,4—1,3 cazuri/10⁶, în comparație cu 5,2—9,7 cazuri/10⁶ cât există după infecția rujeoloasă naturală. Burnstein și colab. (1974) sugerează posibilitatea unor mutante de virus rujeolos; autorii izolează din creierul unui bolnav cu PESS două tulpini diferite de virus rujeolos [IP-3, similară cu cea izolată de Doi și colab. (1972) și IP-3-Ca]. Hall și Ter Meulen (1976), studiind 3 tulpini de PESS, demonstrează existența de relații strânse între două dintre aceste tulpini; folosind hibridarea ARN, autorii constată că agentul PESS conține cu 10% mai mult material genetic decât virusul rujeolos. Autorii conchid că virsurile rujeolos și cel PESS sînt diferite, acesta din urmă putînd fi rezultatul fuzionării agentului rujeolos cu un altul necunoscut.

Din aceste studii reiese că agentul PESS este, din punct de vedere morfologic, identic cu virusul rujeolos; din punctele de vedere biologic și biochimic el are multe asemănări cu virusul rujeolos, mai ales în ceea ce privește antigenitatea, însă și deosebiri.

puns hiperimun (Legg, 1967; Connolly, 1968; Connolly și colab., 1967, 1968; Lennette și colab., 1968; Adels și colab., 1968; Herndon și Rubinstein, 1968; Schlegel și Bellanti, 1969; Gibbs și colab., 1969 a; Wattle și colab., 1970 etc). În sânge, anticorpii hemaglutinoinhibanți și fixatori de complement fiind în titruri foarte ridicate, comparativ cu cei din rujeola naturală (Connolly și colab., 1967; Adams și Field, 1968; Freeman, McKahn și Herndon — cit. de Adels și colab., 1968; Cajal și colab., 1970), raportul dintre titrurile de anticorpi din sânge și din LCR este scăzut (32—34 pentru anticorpii hemaglutinoinhibanți și 16—25 pentru cei fixatori de complement) (Dick, 1968).

Media geometrică a titrului de anticorpi rujeoloși din tot cursul PESS depășește valorile cele mai ridicate din rujeola naturală, din encefalita acută rujeoloasă și din vaccinarea cu virus viu sau omorît. Titrul anticorpilor din sânge și din LCR crește treptat în cursul evoluției bolii și se menține la un nivel înalt pînă în momentul exitusului (Freeman, McKahn și Herndon — cit. de Adels și colab., 1968). Acest fapt, extrem de rar întîlnit în cursul rujeolei, nu a putut fi reprodus decît după o reacție anamnestică cu virus viu (Enders-Ruckle, 1967).

Prezența anticorpilor rujeoloși în titruri foarte ridicate în sângele și LCR al bolnavilor cu PESS, precum și creșterea gamma-globulinelor în LCR al aceluiași bolnavi (Tourtellotte și colab., 1968) sugerează o stare de hiperimunizare, care apare în cursul unei infecții prelungite cu virus rujeolos sau asemănător acestuia.

Deși nu este încă definitiv lămurită semnificația anticorpilor rujeoloși în LCR bolnavilor cu PESS, majoritatea autorilor consideră că anticorpii din LCR derivă, cu siguranță, din țesutul cerebral (Norby și colab., 1973), și nu sînt numai o reflectare a nivelului de anticorpi serici. Creșterea progresivă a titrului de anticorpi rujeoloși în LCR (Horta-Barbosa și colab., 1971) sugerează că ei ar fi rezultatul sintezei imunoglobulinelor în sistemul nervos central.

Relația Ig din LCR și reacția imună a țesutului cerebral. În creierul bolnavilor cu PESS este demonstrată prezența crescută a imunoglobulinelor (Ig). Biochimic, Tourtellotte și colab. (1968) evidențiază o creștere a proteinelor, pe care o corelează cu prezența gamma-globulinei. Prin imunofluorescență, folosindu-se IgG antiom și anti- β -1C-globulină, s-a decelat IgG (fluorescență de aspect granular) frecvent în citoplasma celulelor nervoase și a limfocitelor din creier și măduva spinării și ocazional în nucleul celulelor nervoase și gliale din măduva spinării. Prezența IgG și β -1C-globulinei în citoplasma sau în nucleul celulelor nervoase și gliale indică existența unor complexe antigen-anticorp (Ter Meulen, 1969).

Pe secțiuni de creier de la bolnavi cu PESS, tot prin tehnica de imunofluorescență, folosind izocianatul de fluoresceină conjugat cu serul antiimunoglobuline G, A și M și antifactorul complement C-3, s-au decelat IgG în neuronii și celulele gliale, localizate în zona corpiilor de incluzie și în regiunea proximală a proceselor celulare și o discretă repartitie a complementului C-3 în aceleași zone, ceea ce sugerează că sinteza IgG are loc în citoplasma celulelor (Vandvik, 1971).

Prin dozări de IgG în extractele de creier de la bolnavi cu PESS se evidențiază cantități de 370 și 450 mg⁰%, față de 6—13 mg⁰%, cât se găsește în creierul de om normal.

După Vandvik, IgG cerebrale reprezintă aproape în mod selectiv anticorpii rujeolosi¹, care este reprezentat de celulele producătoare de anticorpi atrase spre creier de îndată ce antigenul rujeolos apare pe membrana celulară sau în spațiul extracelular, după liza celulară, iar cele din lichidul cefalorahidian au sediul de formare tot în sistemul nervos central. Anticorpii, odată apărut, se leagă de componentele tisulare purtătoare de antigen, fixînd totodată și complementul, și conține un complex antigen-anticorp de tipul Coombs II, cu rol în patogenizarea bolii.

Tratament. Tratamentul PESS nu este cunoscut încă. S-au folosit diverse droguri ca amantadina, steroizii, antimetaboliții și, în special, drogurile antivirale incluzînd DNAza și RNAza, însă fără nici un rezultat. Mai mult, s-a inițiat instituirea factorului de transfer (Lawrence, 1971), de asemenea cu rezultate ineficiente.

S-ar părea că isoprinosina (Inosiplex), folosită de Mattson și colab. (1975) în tratamentul PESS, ar da unele rezultate, mai ales dacă această substanță este instituită în faza timpurie de boală.

3.9.4. PANENCEFALITA RUBEOLICĂ PROGRESIVĂ

Este binecunoscut că rubeola este o infecție ușoară a primei copilării; afectează în mod obișnuit copii între 5 și 7 ani (Krugman, 1965; Horstman, 1976), însă boala poate apărea și la adolescenți și adulți tineri (Vesikari, 1972).

Este o boală sezonieră (cu apariție în lunile de iarnă) și epidemică. După Witte și colab. (1969), epidemiile de rubeolă se succed la 5—9 ani, iar epidemiile majore, la 30 de ani.

Infecția se face pe cale respiratorie; virusul se multiplică în tractul respirator superior. Perioada de incubatie, care durează aproximativ 7 zile, este urmată de viremie, care precede cu câteva zile apariția erupției și dispare la scurt timp după aceea (Schiff și Sever, 1966). Acest interval poate fi marcat prin simptome prodromale ușoare (stare generală proastă), după care apare rashul maculopapulos, mai întii pe față, care apoi se generalizează; este caracteristică adenopatia cervicală posterioară. Boala dispare în câteva zile și mai rar se complică prin artrite și artralгии, în special la tineri (Heggie și Robbins, 1969), encefalopatie toxică acută Johnson și colab., 1978), uneori cu decelarea virusului în creier (Connolly și colab., 1975).

De menționat că în cursul unei epidemii de rubeolă există numeroase cazuri de infecție subclinică, diagnosticate prin izolarea virusului sau serologic (Horstmann și colab., 1970); s-a demonstrat că anticorpii de tip IgM apar cel mai timpuriu și se mențin o perioadă lungă

¹ Mehta și colab. (1976) au demonstrat că 70% din IgG izolată din țesutul cerebral sînt anticorpi rujeolosi. Dealtfel, Karcher și colab. (1970) au arătat că țesutul cerebral de PESS conține cantități mari de anticorpi rujeolosi.

de timp (Al-Nakib și colab., 1975), iar cei hemaglutinoinhibanți și fixatori de complement de tip IgG persistă o perioadă indefinită.

Este cunoscută și sub denumirea de panencefalită progresivă cronică (Weil și colab., 1975 a) și de encefalită rubeolică necongenitală (Lebon și Lyon, 1974). Termenul de panencefalită rubeolică progresivă (Townsend și colab., 1975) este însă cel mai des folosit.

Panencefalita rubeolică progresivă. Este o boală a adolescentului și adultului tânăr. Ea apare ca o complicație tardivă a sindromului rubeolic congenital sau poate urma unei rubeole postnatale a primei copilării (Wolinski și colab., 1976).

Persistența virusului în creierul bolnavului cu infecție cronică rubeolică a fost decelată de Monif și Sever (1966) și Desmond și colab., (1967). Existența sindromului neurologic progresiv a fost însă semnalată de către Lebon și Lyon (1974), la un copil în vîrstă de 12 ani, la care s-a pus în evidență prezența anticorpilor rubeolici. Ulterior, Townsend și colab. (1975) și Weil și colab. (1975 a) aduc alte cazuri cu stigmat de rubeolă congenitală, la care sindromul neurologic progresiv a apărut la vîrsta de 8—14 ani. La aceste cazuri serologia a fost pozitivă pentru virusul rubeolic, iar Cremer și colab. (1975) izolează virusul din țesut biopsic cerebral, cultivat cu liniile de celule sensibile față de virusul rubeolic.

Simptomatologie. Alterarea capacității de a învăța și tulburările de comportament și motorii apar precoce. Treptat, se instalează demența globală, ataxia cerebeloasă, spasticitatea în mers, disartria și disfazia. Examenul neurologic evidențiază o hiperreflectivitate osteotendinoasă, clonus și Babinski bilateral.

Boala evoluează progresiv în mai mulți ani, demența devine severă, apar mutismul, oftalmoplegia și miocloniile.

Examenul LCR evidențiază o pleiocitoză lichidiană discretă (0—37 elemente/mm³) și o creștere a proteinelor (60—142 mg%).

Electroforeza proteinei din LCR evidențiază o creștere a proporției gamma-globulinei (35—52% din totalul concentrației proteinei). Prin electroforeză în gel de agaroză, Wolinski și colab. (1976) evidențiază un tip oligoclonal, constituit din mai multe benzi în zona gamma-globulinei. Aceste globuline neobișnuite sînt asemănătoare în multe privințe cu cele relatate de Vandvik și Norrby (1973) în PESS.

În sîngele și LCR bolnavilor cu panencefalită rubeolică progresivă sînt prezenți, în titruri foarte ridicate, anticorpi HAI și fixatori de complement față de virusul rubeolic. Prezența acestor anticorpi în LCR are același mecanism de apariție ca și cel din PESS (prin transfer pasiv și cel mai plauzibil prin producere locală a lor, în țesutul nervos al bolnavilor respectivi, raportul anticorpilor rubeolici LCR/ser fiind crescut).

S-a semnalat (Weil și colab., 1975 b) prezența în serul bolnavilor cu panencefalită rubeolică progresivă a unui inhibitor termostabil al citotoxicității limfocitare contra celulelor infectate cu virus rubeolos.

Morfopatologie. Studiind materialul biopsic obținut de la cazuri cu panencefalită rubeolică progresivă, Townsend și colab. (1975) și Weil și colab. (1975 a) constată prezența unui proces inflamator perivascular, format din limfocite și plasmocite, predominant în substanța albă

și mai puțin în cortexul cerebral, noduli microgliali în cortex, dispariția neuronilor și apariția unei astroglioze. În pereții vasculari din substanța subcorticală sînt prezente depozite PAS-pozitive. Incluziile intranucleare sau intracitoplasmice sînt absente.

La două din cazurile cu sfîrșit letal, Townsend și colab. (1976) observă, la examenul macroscopic, o hidrocefalie a ventriculului lateral, retracție și aspect gelatinos al substanței albe, în special în centrul semioval, și atrofie cerebeloasă cu destindere accentuată a ventriculului al IV-lea. Microscopic, leziuni inflamatorii subacute și cronice în leptomeninge și parenchim, alterarea substanței albe, cu dispariția melinei și axonilor și prezența unei glioze intense. Autorii descriu o acumulare perivasculară de glicoproteină, mucopolizaharid acid și depuneri de fier în vasele substanței albe a emisferelor, ganglionilor bazali și cerebelului. Și în aceste cazuri Townsend și colab. nu observă prezența de incluzii.

Aceleași leziuni vasculare au fost descrise de Desmond și colab. (1967), Rorke și Spiro (1967) și Rorke (1973) în rubeola congenitală, cu singura diferență că în această formă de boală rubeolică leziunile sînt de mai mică intensitate, iar distrucția substanței albe este limitată.

Studii de microscopie electronoptică au demonstrat prezența în celulele endoteliale a numeroase agregate tubulare, identice cu cele descrise de Kistler (1975) în sindromul rubeolic congenital. Deși nu s-au evidențiat particule virale pe materialul studiat, Townsend și colab. descriu însă prezența corpurilor de incluzie în interiorul astrocitelor.

3.9.5. RUBEOLA CONGENITALĂ

Infecția rubeolică la mamă, în primul trimestru al perioadei de gestație, are consecințe grave asupra fătului prin anomaliile pe care le determină. (Gregg, 1941; Cooper și colab., 1969; Forrest și colab., 1971; Alford, 1976; Ziring și colab., 1977). În faza de viremie, virusul traversează placentă și se diseminează la făt (Alford și colab., 1964), afectînd diverse organe (Bellanti și colab., 1965).

Sindromul rubeolic congenital include combinații variate de surditate, boli cardiace, retinopatie, glaucom, întîrziere psihomotorie, trombocitopenie, anemie hemolitică, hepatosplenomegalie.

Caracteristic infecției rubeolice *in utero* este persistența virusului, deși anticorpii sînt prezenți în sînge (Butler și colab., 1965; Rawls, 1967). Persistența virusului durează pînă în a 12-a — a 18-a lună de existență.

În rubeola congenitală 81% din copii prezintă atingeri ale sistemului nervos central. Ele devin clinic aparente numai după mai mulți ani (Desmond și colab., 1967).

Ca **simptomatologie** copiii prezintă o stare de iritabilitate, tulburări de vorbire și crize comițiale.

Creșterea concentrației proteinelor și persistența virusului în LCR sînt semne ale encefalitei.

În encefalita rubeolică congenitală, Weil și colab. (1975) diferențiază trei **forme clinice**.

Prima formă se observă la naștere sau imediat după, fiind caracterizată prin letargie, hipotonie, inactivitate și fontanela anterioară iese letargia și hipoactivitatea, strigătele și tulburările de somn fiind predominante. Căderea capului este treptat înlocuită de o retracție activă. 50% din cazuri se ameliorează și încep de la 6 luni să facă progrese în dezvoltare. Întârzierea mintală persistă până ce faza de excitație începe să diminueze.

Cea de-a doua formă este de copil „bun”, nereactiv și retardat fizic și psihomotor. Ameliorare după 6—9 luni.

Cea de-a treia formă, care începe imediat după naștere, se caracterizează prin convulsii sau aspect de meningită.

Examenul morfopatologic în cazul de rubeolă congenitală evidențiază prezența unei leptomeningite, vascularite, a unor zone focale de necroză și calcifieri perivascularare.

Rubeola congenitală a fost considerată ca un sindrom neprogresiv, cel puțin după al doilea sau al treilea an de viață (Menser și colab., 1967; Peckham, 1972).

3.9.6. LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ

Leucoencefalopatia multifocală progresivă este o boală demielinizantă a sistemului nervos central, destul de rar întâlnită, care în ultimul timp a fost inclusă în grupul afecțiunilor degenerative ale sistemului nervos central de etiologie virală (Gajdusek și Gibbs, 1968 a).

A fost etichetată de Aström și colab. (1958) ca o entitate neuropatologică distinctă. Cavanagh și colab. (1959) sugerează, printre alte cauze, că boala ar fi determinată de un virus și că ea apare la persoanele a căror imunitate a fost alterată de boala limfomatoasă — concepție care a fost acceptată mai târziu de Richardson (1961). Zu Rhein și Chou (1965) și, independent de ei, Silverman și Rubinstein (1965) și Woodhouse și colab. (1967) aduc date care susțin etiologia virală a acestei boli. Autorii evidențiază prezența în interiorul oligodendrocitelor a numeroase particule asemănătoare virionilor virusului Papova, fapt confirmat ulterior de Padget și colab. (1971) și de Weiner și colab. (1972 b) prin izolarea virusului.

Richardson (1961; 1965; 1970; 1974), Zu Rhein și Chou (1968), Zu Rhein (1969; 1972) și Lyon și colab. (1971) sînt acei autori care au fundamentat clinica și patologia leucoencefalopatiei multifocale progresive.

Epidemiologie. Boala apare la persoane de vîrstă medie, cel mai frecvent între 45 și 65 de ani. S-a semnalat de către Brun și colab. (1973) apariția bolii la o persoană de 85 de ani. Castaigne și colab. (1974) descriu boala la un adolescent în vîrstă de 18 ani care prezenta o imunitate deficitară.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă este prezentă la ambele sexe, însă raportul bărbați-femei este de 3/2.

Aström și colab. (1958) citează cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă la bolnavi cu leucemie limfatică cronică sau cu boală

Hodgkin. Richardson (1970) o descrie ca o complicație a unei boli sistemice cronice preexistente, care alterează funcțiile sistemului reticuloendotelial și răspunsul imun.

Boala a fost observată după tratamente de lungă durată cu imunosupresive în boli limfoproliferative — Hodgkin, leucemie limfatică cronică — și boli mieloproliferative și granulomatoze neneoplazice.

S-a observat apariția bolii la indivizi cu stări de rezistență alterată prin folosirea corticosteroizilor sau a altei medicații în tratamentul artritei reumatoide (Slooff, 1966; Sponzilli și colab., 1975), astmului cronic (Zu Rhein și Chou, 1968), lupusului eritematos (Bauer și colab., 1969; Weiner și colab., 1972 b) și polimiozitei cronice (Richardson și Johnson, 1975).

Arseni și Nereanțiu (1971), Knight și colab. (1972) și Castaigne și colab. (1974) citează cazuri la care nu s-au folosit imunosupresivele; la acestea este vorba de o stare imunitară deficitară congenitală sau cîștigată.

Manz și colab. (1971) semnalează un caz la care boala a apărut la 17 luni de la efectuarea unui transplant renal.

Simptomatologie. Boala are un debut insidios și cel mai comun semn de început este slăbiciunea unui membru sau a membrilor de aceeași parte. Apar apoi disartria, tulburări de vedere, modificări ale personalității și alterări ale funcției mintale, consecințe ale leziunilor cerebrale.

Este o boală afebrilă, iar cefaleea este rar întâlnită.

Crizele comițiale, care în general sînt absente, au fost totuși semnalate.

Au fost citate cazuri cu perioade de remisiune (Hedley-White și colab., 1966; Richardson și Johnson, 1975). În general, slăbiciunea progresează pînă la paralizie, tulburările de vedere se agravează pînă la cecitate corticală; apar alte deficiențe funcționale, iar apoi se instalează coma și sfîrșitul letal.

Fischer și colab. (1960) și Sadka (1963) au descris cazuri cu fenomene neuropatice periferice.

Evoluția bolii este de 3—6 luni (Richardson, 1965; Zu Rhein, 1969).

Morfopatologie. Morfopatologic, în leucoencefalopatia multifocală progresivă s-au descris zone de demielinizare în cortexul cerebral, la joncțiunea dintre substanța albă și cenușie (fig. 125), acestea fiind uneori foarte extinse (Richardson, 1965). Există și zone de demielinizare care evită oarecum cilindrachii. Caracteristice bolii sînt și modificările celulelor, astrocitare, care apar de dimensiuni mari, cu nucleii alterați și cu mitoze anormale (fig. 126).

La nivelul zonelor de demielinizare sînt prezente oligodendroglile cu nucleii măriți de volum, în interiorul cărora se găsesc incluzii amfofile sau bazofile.

Studii electronoptice ale secțiunilor de creier de la bolnavi cu leucoencefalopatie multifocală progresivă, întreprinse de Silverman și Rubinstein (1965), Vanderhaeghen și Périer (1965), Howatson și colab. (1965), Woodhouse și colab. (1967) și Zu Rhein (1967), au evidențiat prezența de particule asemănătoare virusurilor. Aceleași particule de aspect viral au fost descrise recent și de Manz și colab. (1971).

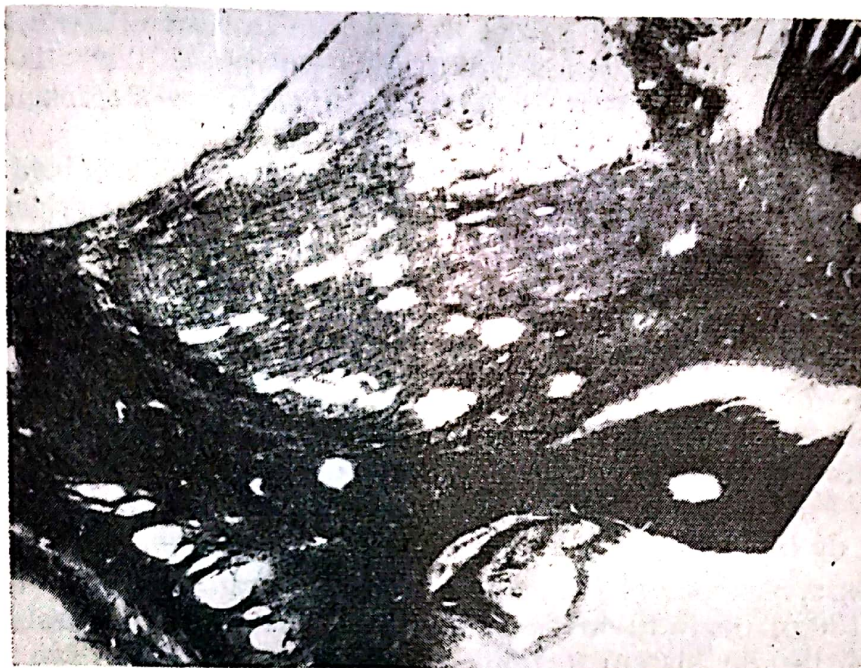


Fig. 125 — Leucoencefalopatie multifocală progresivă. Secțiuni prin creier, în care sînt cuprinse talamusul și capsula internă: se evidențiază multiple zone de demielinizare (Dayan, 1969).

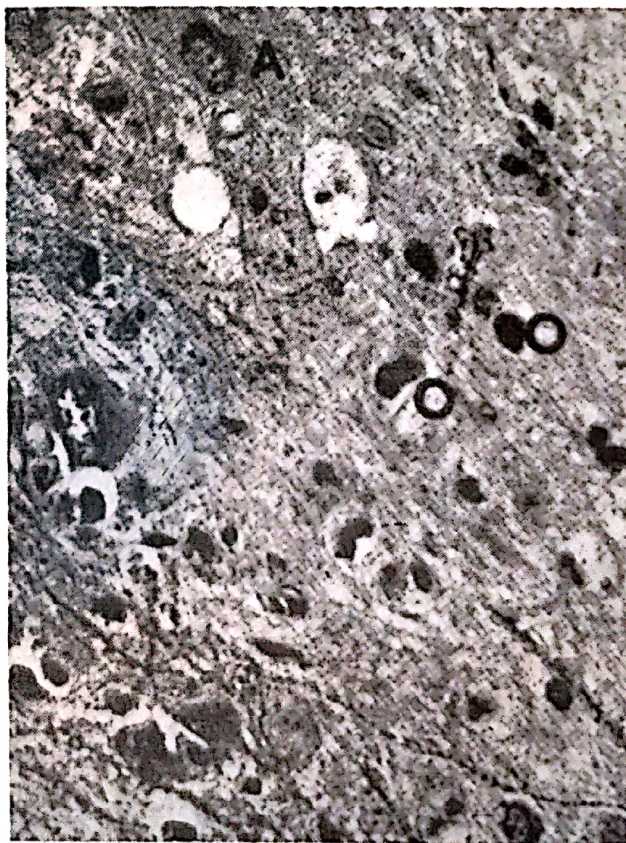


Fig. 126 — Leucoencefalopatie multifocală progresivă. Secțiune prin creier: se observă astrocite de aspect normal și oligodendroglia cu nuclei hipercromatici (Dayan, 1969).

Particulele virale se găsesc localizate în nucleii celulelor oligodendrogliale, sînt de dimensiuni cuprinse între 350 și 450 Å, au o formă rotundă și sînt dispuse geometric (fig. 127); s-au descris și forme filamentoase.

După Howatson și colab. (1965), pe preparatele colorate negativ, particulele au un diametru de 410 Å și prezintă la periferie proiecții asemănătoare capsomerelor. Schwerdt și colab. (1966) au constatat că aceste particule, parțial purificate, au o densitate de 1,30—1,31, o dimensiune de 380 Å în diametru și o structură de suprafață formată din 16 sau 17 capsomere.

Datele de laborator de pînă acum (izolarea unui germen viral și aspectele de microscopie electronoptică) sugerează că leucoencefalopatia multifocală progresivă ar fi determinată de un germen din grupul virusurilor Papova. Fără îndoială, sînt necesare încă numeroase alte investigații de laborator în elucidarea acestei probleme.

Etiologie. Aström și colab. (1958), Cavanagh și colab. (1959) și Richardson (1965), bazîndu-se pe leziunile existente în sistemul nervos și pe modificările de sistem reticuloendotelial la bolnavii cu leucoence-

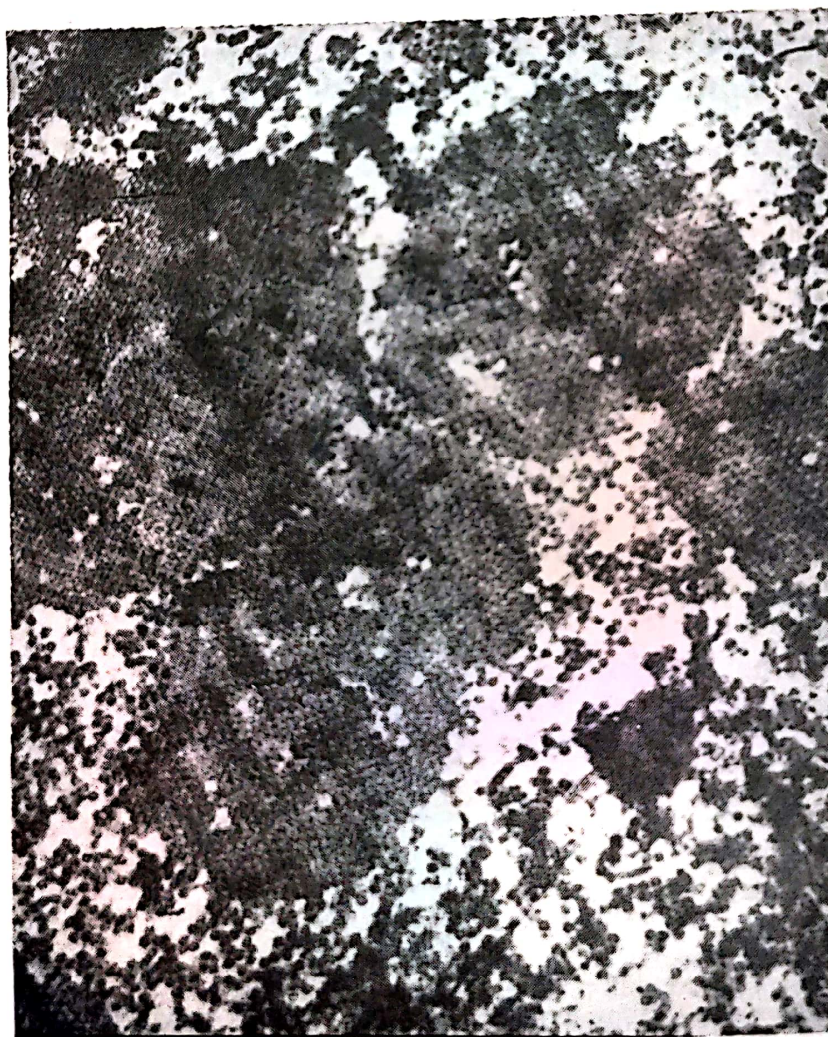


Fig. 127 — Leucoencefalopatie multifocală progresivă: celulă glială, în nucleul căreia se observă particule virale de aspect rotund, dispuse geometric (Dayan, 1969).

falopatie multifocală progresivă, au sugerat fie o neuroinfecție virală pe organisme al căror sistem de apărare imună a fost afectat de bolile primare, fie o reacție de antiimunizare a sistemului nervos.

Prezența incluziilor intranucleare pledează însă pentru o infecție virală, fapt ce i-a determinat pe diverși autori să întreprindă o serie de cercetări de laborator în acest sens.

Apariția unei leucoencefalopatii multifocale progresive după efectuarea transplantului de organe ar fi determinată, după unii autori, de virusuri latente existente la primitor, sau la donator, sau chiar în sângele transfuzat, aceste virusuri fiind reactivate de terapia imunosupresoare.

Boala fiind de obicei asociată cu sarcoidul Boeck, cu leucemia sau cu alte limfoame, s-ar putea ca depresia imună ce însoțește boala primară să inducă activarea unui virus latent de tip Papova (Gajdusek, 1971).

După Zu Rhein și Shi-Ming Chou (1968), virusul ar aparține grupului Papova. Din punct de vedere morfopatologic, autorii nu l-au putut distinge însă de virusurile polioma sau SV40. Unii autori înclină să-l considere „virus Papova lent”. Ca aspect, este mult mai apropiat de virusurile SV40 și polioma, deși experimental la animale nu sînt cunoscute leziuni induse de acest din urmă virus care să fie asemănătoare celor din leucoencefalopatia multifocală progresivă.

Serologic, nu s-a putut stabili o identitate între acest germen și virusul polioma. Gajdusek și Row (cit. de Gajdusek, 1971) nu au putut decela, în serul bolnavilor cu leucoencefalopatie multifocală progresivă și în serul animalelor inoculate cu produsele obținute de la acești bolnavi, prezența anticorpilor față de virusurile SV40, polioma, față de virusurile Papova ale șobolanului (RV și X-14) sau față de virusul șoarecelui (K).

Existența particulelor asemănătoare virionilor de virus Papova în leziunile cerebrale de leucoencefalopatie multifocală progresivă (Zu Rhein și Chou, 1965; Silverman și Rubinstein, 1965) a suscitat încercările de a izola virusul. Încercările de a reproduce boala la hamsterii sugari (Schwerdt și colab., 1966) și la primate (Gibbs și colab., 1969) au rămas negative. În 1971 însă, Padgett și colab. (1971) izolează pe culturi de celule gliale fetale umane (spongioblaste și astrocite) un virus Papova, denumit JC¹ după inițialele numelui bolnavului, din creierul unui caz letal de leucoencefalopatie multifocală progresivă, la care examenul electronoptic a evidențiat prezența virionilor în nucleii oligodendrocitelor din focarele de demielinizare. Virusul determină efect citopatic după o lună de la inocularea culturilor, în nucleii celulelor fiind prezenți virioni, identici cu cei din oligodendrocite, cu un diametru de 39,1 nm. În pasajele seriate efectul citopatic apare la 10—14 zile de la inocularea culturilor de celule gliale fetale umane.

¹ Virusul JC a mai fost izolat de la alte 32 de cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (Padgett și colab., 1976; Weiner și colab., 1973; Field și colab., 1974; Marriott și colab., 1975; Cathala și colab., 1973). De asemenea a fost identificat în creierul bolnavilor fie prin tehnica de imunofluorescență, fie prin testul de aglutinare electronomicroscopică (Bauer și colab., 1973; Narayan și colab., 1973; Castaigne și colab., 1974; Padgett și colab., 1976 etc.).

După caracteristicile sale fizice, chimice și biologice (Padgett și Walker, 1976), virusul JC a fost inclus în subgrupul polioma-SV40; el are relații antigenice minore cu virusurile SV40 și BK (Padgett și Walker, 1973; Penny și Narayan, 1973), de care totuși, după Osborn și colab. (1974), se deosebește prin caracteristicile sale biologice și prin acidul lor nucleic.

După Padgett și Walker (1976) virusul nu determină la hamsteri sau maimuțe nici un fenomen de boală acută sau cronică. Este însă oncogen pentru hamsterul sirian nou-născut (Walker și colab., 1973 a); animalele inoculate intracerebral dezvoltă gliome (meduloblastoame, glioblastoame, ependimoame) și pineocitoame (Varakis și Zu Rhein, 1976; Varakis și colab., 1976), iar cele inoculate intraperitoneal sau intraocular dezvoltă neuroblastoame (Varakis și colab., 1976 a).

Este cunoscut că leucoencefalopatia multifocală progresivă afectează persoanele în vîrstă (30—60 de ani), fiind mai frecvent întâlnită la bărbați decît la femei (Richardson, 1965; Sloof, 1966; Zu Rhein, 1967).

Din datele serologice obținute de Padgett și Walker (1973) la persoane de diverse vîrste din statul Wisconsin, reiese faptul că cea mai mare rată a seroconversiei pozitive are loc în primii 14 ani de viață (65% din copii dobîndesc anticorpi față de virusul JC); la vîrsta mijlocie, anticorpii sînt prezenți la aproximativ 70—75% din persoane, ei menținîndu-se pînă la vîrsta de 80 de ani.

Brown și colab. (1975) găsesc anticorpi față de virusul JC la 72% din cei 70 de bolnavi cu diverse boli neurologice, selectați din diverse regiuni ale S.U.A. și la 50% din indivizii din Noile Hebride de Melanezia și la 75% din aborigenii din Melanezia.

Din datele autorilor, virusul JC este ubicuitar, infecția cu acest virus avînd loc în copilărie (Padgett și Walker, 1973). Se pare că virusul este eliminat prin urină și fecale (asemănător celorlalte virusuri Papova) și este transmis la alți copii pe căile orală și respiratorie.

Tot în 1971, Gardner și colab. raportează izolarea, pe celule Vero, renale de embrion uman, gliale fetale umane și WI-38, au unui virus Papova, denumit BK¹, din urina unui bolnav supus terapiei imunosupresoare după transplant de rinichi.

Examenul electronoptic a pus în evidență, în nucleul celulelor epiteliale din sedimentul urinar, prezența virionilor asemănători virusurilor Papova.

Prin colorații negative s-a demonstrat că virusul are o dimensiune de 40,5—45 nm. Asemănător virusului JC, virusul BK aglutinează eritrocitele umane.

Virusul BK are relații minore cu SV40, deși antigenic este diferit de acesta, de virusul verucii omului și de polioma. De asemenea el are relații minore și cu virusul JC (Walker și colab., 1973 b; Penny și Narayan, 1973).

Pe baza caracteristicilor sale biologice, Gardner și colab. îl consideră ca un nou papovavirus uman, a cărui epidemiologie este însă

¹ Este singura izolare. Alte asocieri ale virusului BK cu leucoencefalopatia multifocală progresivă nu au mai fost semnalate. Dealtfel acest virus nu a fost identificat în leziunile de leucoencefalopatie multifocală progresivă.

aceeași ca și cea a virusului JC (Gardner, 1973; Shah și colab., 1973; Padgett și Walker, 1976), proporția de anticorpi specifici fiind foarte ridicată la copii.

În 1972, Weiner și colab. (1972 b) izolează două tulpini de virus Papova, denumite EK și DAR sau SV40-LMP-1 și SV40-LMP-2*. Autorii izolează aceste două tulpini de virus prin cocultivarea celulelor derivate din creierul bolnavilor cu leucoencefalopatie multifocală progresivă (obținute prin biopsie și, respectiv, prin autopsie) cu celule renale de maimuță verde africană. Ambele tulpini sînt identice antigenic între ele și cu virusul SV40 (Weiner și colab., 1972 a; Narayan și Weiner, 1974; Weiner și Narayan, 1974).

Virusurile izolate s-au dovedit a avea diferențe minore față de tulpina standard de SV40, atît în ceea ce privește caracteristicile lor biologice, cît și acidul lor nucleic.

Spre deosebire de virusul JC, aceste două tulpini nu aglutinează însă eritrocitele umane.

Inoculate intracerebral și subcutanat la hamsterii nou-născuți, ele determină papiloame ale plexurilor coroide, și, respectiv, sarcoame nediferențiate.

Din datele existente este cert faptul că cele două tulpini de virus izolate de Weiner și colab. sînt SV40. Este cunoscut că rezervoarele de virus SV40 sînt maimuțele asiatice, dintre care *Macaca mulatta* joacă rolul cel mai important. Experimental, s-a arătat că maimuțele *Rhesus* inoculate cu SV40 fac o boală viremică cu virurie. Virusul persistă sub formă latentă în rinichi și este transmis la alte maimuțe susceptibile pe cale orală sau respiratorie (Shah și Nathanson, 1976).

Omul expus infecției cu SV40, odată cu administrarea vaccinului poliomieltic contaminat cu SV40 (perioada 1955—1961), a făcut o boală neidentificată clinic, însă tradusă printr-un răspuns serologic pozitiv față de acest virus. Este însă cunoscut că aproximativ 3% din populația care nu a primit acest vaccin și nici nu a venit în contact cu maimuțele, are anticorpi față de acest virus, însă în titruri scăzute. S-a pus problema dacă acești anticorpi nu ar fi rezultatul unei infecții cu un alt virus Papova; după Shah și Nathanson (1976) prezența anticorpilor SV40 nu ar fi rezultatul infecției cu virusurile JC și BK.

Diagnostic. Pînă nu de mult, diagnosticul în leucoencefalopatia multifocală progresivă se baza numai pe aspectul său clinic. Aspectul electroencefalografic, deși nespecific (anomalii difuze sau focale), are o oarecare importanță în diagnosticul bolii (Farrell, 1969; Richardson, 1970).

Astăzi însă diagnosticul este mult ușurat datorită posibilității de a izola virusul, evidențierii sale prin imunofluorescență indirectă, în fragmentele biopsice cerebrale (Narayan și colab., 1973; Walker și colab., 1973 b; Padgett și colab., 1976; Penny și colab., 1972; Albert și Zu Rhein, 1974), și prin rezultatele serologice obținute prin reacțiile de hemaglutino-inhibare față de virusurile JC și SV40 la bolnavii cu leucoencefalo-

* Sînt virusuri SV 40 izolate numai de Weiner și colab. de la bolnavi cu leucoencefalopatie multifocală progresivă. Soriano și colab. (1974) izolează virusul SV 40 din suspensiile de melanom malign.

patie multifocală progresivă (Bauer și colab., 1973; Weiner și colab., 1972 b), cu toate că s-au citat cazuri la care s-au evidențiat unul sau mai mulți agenți „oportuniști” (Gilmartin și colab., 1973; Narus și colab., 1973; Zu Rhein și Varakis, 1974; Mathews și colab., 1975).

S-au folosit în diagnosticul leucoencefalopatiei multifocale progresive tehnicile de *scanning* cu radioizotopi (de predilecție cu Technetiu 99 m) (Smith, 1959; Mosher și colab., 1971; Hedley-Whyte și colab., 1966; Fermaglich și colab., 1970; Bolton și Rozdiesky, 1971; Feldman și Southgate, 1973; Kepes și colab., 1975), în general cu rezultate nesatisfăcătoare, cât și tomografia axială computerizată (Paxton și Ambrose, 1974; Bosch și colab., 1976; Carroll și colab., 1977), tehnică de mare utilitate în diagnosticul acestei boli.

Tratament. Faptul că virusul Papova, incriminat în etiologia leucoencefalopatiei multifocale progresive, conține ADN, a determinat utilizarea în tratamentul bolii a unuia sau chiar a mai multor droguri care sînt folosite în infecția herpetică. Astfel, Castaigne și colab. (1973), Tarsy și colab. (1973), Feldman și Southgate (1973) folosesc IDU chiar în administrări intraventriculare (Tarsy și colab., 1973; Feldman și Southgate, 1973), însă fără rezultat.

Bauer și colab. (1973) administrează, la un bolnav cu leucoencefalopatie multifocală progresivă apărută după 4 ani de la diagnosticul clinic de leucemie limfatică cronică, Cytarabina (cytozin-arabinozida, Ara-C), tot fără rezultat.

La aceleași rezultate negative ajung și Parriott și colab. (1975) prin administrarea Cytarabinei la un bolnav cu sarcoidoză pulmonară tratat mai mulți ani cu prednison, înaintea apariției leucoencefalopatiei multifocale progresive; autorii recurg la 10 administrări de Cytarabină la interval de 5 zile, în doză de 2 mg/kilocorp/zi. S-a crezut că Cytarabina ar fi eficientă, însă folosirea acestei substanțe și la alți bolnavi nu a dus la rezultate atît de promițătoare (Conolly și colab., 1974).

Recent, Wolinski și colab. (1976) folosesc, în tratamentul a două cazuri cu leucoencefalopatie multifocală progresivă, adenin-arabinozida (Ara-A, Vidarabina), la 4 și respectiv 4,5 luni de la debutul bolii; administrează cîte 20 mg/kilocorp/zi, timp de 14 zile, însă fără rezultat, ambii bolnavi decedînd în timp de două săptămîni de la oprirea tratamentului. Teoretic, tratamentul cu Ara-A ar fi trebuit să fie mult mai eficace decît cel cu Ara-C, drogul fiind mai puțin imunopresiv (Steele și colab., 1975; Whitely și colab., 1976).

3.9.7. ENCEFALITA VIRALĂ CRONICĂ CU EPILEPSIE FOCALĂ

Este cunoscută și sub denumirea de encefalită cu epilepsie parțială continuă sau epilepsie Kojevnikov¹.

¹ În 1894, Kojevnikov a semnalat o formă neobișnuită de epilepsie, cu convulsii clonice continue de intensitate variabilă, cu pareze și rigiditate localizate în una sau mai multe părți ale corpului (mioclonii situate la picior și mîna, limbă, față și mîna sau numai la picior), pe care a denumit-o *epilepsia corticalis sive partialis continua*.

Este o boală destul de rară. A fost observată la copii, la adolescenți și la adulții tineri din mediul rural, care, cu un an în urmă, se pare că prezentaseră fenomene de encefalită acută, vindecate și urmate apoi de crize generalizate (Kojevnikov, 1894; Omorokov, 1927). Majoritatea îmbolnăvirilor au fost semnalate în lunile de primăvară-vară.

Boala începe cu febră, delir, inconștiență și adesea cu crize generalizate. S-au observat uneori vindecări, însă cu pareze reziduale. La câteva luni de la debut apar convulsii clonice de epilepsie Kojevnikov, care persistă ani de zile.

St. Drăgănescu și colab. (1956) au descris un atare caz în care erau prezente paralizia atrofică a centurii scapulare și epilepsia Kojevnikov la nivelul mâinilor.

Inițial s-a considerat că sindromul de epilepsie parțială continuă este determinat de sifilis, cisticercoză, traumatisme cerebrale și, mai ales, de un virus necunoscut (Omorokov, 1938; 1951).

Odată cu descoperirea, în 1937, a virusului encefalitei de căpușă în Orientul Îndepărtat și apoi în alte zone ale U.R.S.S. și în restul Europei, s-a pus problema dacă nu cumva agentul viral al epilepsiei parțiale continue este virusul encefalitei de căpușă (Kanter, 1940).

S-a remarcat însă de către neurologii sovietici că, după o infecție cu virusul encefalitei de căpușă, pot apărea unele boli cronice progresive ale sistemului nervos central. Alături de tulburările mintale, frecvent întâlnite în infecția prin virus de encefalită de căpușă, se observă sindroame de parkinsonism, de scleroză laterală amiotrofică, de scleroză multiplă și o gamă largă de mișcări sau crize numite generic „hiperkinezii” (Sapoval, 1945; 1961). Sindromul de epilepsie parțială continuă este însă cel mai des semnalat după o encefalită prin virus de căpușă.

Este cunoscut faptul că encefalita prin virus de căpușă apare cel mai frecvent la bărbații tineri din zonele endemice, expuși mușcăturii de căpușă, și că hiperkineziile sînt mult mai comune copiilor și adolescenților, îndeosebi după îmbolnăvirile sporadice (Kanter, 1949).

După Kanter, cazurile de epilepsie Kojevnikov sînt prezente chiar în focarele în care lipsește forma clasică de encefalită prin virus de căpușă.

În ceea ce privește mișcările cronice reziduale și crizele, ele nu sînt comune adulților cu encefalită prin virus de căpușă, ci se întîlnesc adesea la copii.

Din datele prezentate de Galant (1946), 9 din 13 copii cu encefalită prin virus de căpușă, originari din Habarovsk, au prezentat forme cronice ale infecției, și anume 5 au avut epilepsie parțială continuă (epilepsie Kojevnikov), 2 epilepsie Jackson, unul demență epileptică și un altul psihoepilepsie. Ulterior, același autor a descris cazul unui alt copil, la care sindromul de epilepsie coreiformă a fost etichetat ca o sechelă a encefalitei prin virus de căpușă.

Din literatură reiese că incidența formelor cronice de encefalită prin virus de căpușă variază de la o regiune la alta a U.R.S.S. În ceea ce privește însă clasificarea lor clinică, nu s-a ajuns încă la un acord general (Klyucikov, 1965; Levkovici și colab., 1967).

Studiile histopatologice ale fragmentelor de creier excizate de la cazurile cu epilepsie parțială continuă au evidențiat atât prezența unor zone focale cu procese inflamatorii active, constituite din infiltrate cu celule rotunde în parenchimul și în jurul vaselor din substanța cenușie, cât și aspecte de leziune cronică, cu scăderea numerică a neuronilor și scleroză.

În cercetările lor, Ciumakov și colab. (1944) au izbutit să izoleze virusul encefalitei de căpușă din fragmentele biopsice cerebrale obținute de la bolnavi cu epilepsie parțială continuă supuși intervenției chirurgicale terapeutice la 9 și la 13 luni de la debutul unei boli febrile. Acest fapt a demonstrat că natura progresivă a bolii este determinată de persistența virusului în creier.

Același virus a fost însă izolat, de autorii citați, și din sângele bolnavilor cu encefalită de căpușă, după o perioadă de 4 săptămâni de la debutul bolii, și chiar din creierul bolnavilor cu sindroame sechelare cronice.

În mod constant, la bolnavii cu epilepsie parțială continuă s-a putut decela prezența anticorpilor față de virusul encefalitei de căpușă (Ciumakov și colab., 1944).

Puținele date existente la ora actuală asupra acestei probleme impun încercări de izolare a virusului de la bolnavii cu sindroame clinice progresive.

Sindroame de epilepsie focală cu leziuni histopatologice de encefalită cronică au fost semnalate de asemenea și în America de Nord. Astfel, Rasmussen și colab. (1958) au descris primele cazuri de copii cu crize focale mari și hemipareză, la care s-au evidențiat, după ani de zile de la debutul bolii, procese infiltrative active în cortexul cerebral.

Aquillar (1959) trece în revistă tentativele de depistare a proceselor encefalitice persistente, citind lucrările lui Mulder și colab. (1951) și ale lui Palmer și Finley (1956).

Puțin mai târziu, Aquillar și Rasmussen (1960), studiind 449 de bolnavi epileptici supuși unei intervenții chirurgicale pentru îndepărtarea zonei epileptogene corticale, au găsit la 32 dintre aceștia leziuni infiltrative active în porțiunea de cortex excizată.

Rasmussen și McCann (1968) au evidențiat prezența leziunilor de encefalită cronică (distrucție progresivă și scleroză) în fragmentele de creier excizate de la 20 de bolnavi selecționați, cu toate că nici unul nu prezentase în antecedente simptome de encefalită acută; 12 bolnavi avuseseră un sindrom febril, iar 4 un debut hemiparetic, care s-a permanentizat. La 15 dintre acești bolnavi autorii au constatat o hemipareză lent-progresivă, majoritatea prezentând semnele unei boli cerebrale progresive. La unii bolnavi s-a evidențiat în lichidul cefalorahidian o creștere a numărului de elemente și a proteinelor, cu o curbă anormală la aur coloidal.

Toate încercările de a izola vreun virus din fragmentele de creier, prin inoculări pe șoareci și pe hamsteri sugari, pe cimpanzei, pe diverse specii de maimuțe și pe culturi celulare, au rămas pînă în momentul actual negative.

3.9.8. SINDROAME ENCEFALITICE PRIN ARBOVIRUSURI PERSISTENTE

Se cunosc numai câteva arboviroze neurogene al căror agent etiologic a fost decelat în creier după o lungă perioadă de timp de la debutul bolii. S-au descris cazuri de epilepsie consecutivă encefalitei ecvine de vest, la care, după ani de zile de evoluție, au fost decelate în fragmentele de creier obținute prin autopsiere leziuni inflamatorii active, însă de la care nu s-au încercat izolările de virus (Platon, 1940; Noran și Baker, 1943, 1945; Noran, 1944; Bruyn și Lennette, 1953; Herzon și colab., 1957).

Simpson și Meiklejohn (1947) au semnalat fenomene de atetoză cronică la copil după encefalita japoneză B, iar Kimoto și colab. (1968) au pus în evidență prezența virusului în creierul unui bolnav cu encefalită japoneză B după 151 de zile de la debutul clinic al bolii, fapt care permite a completa grupul encefalitelor virale lente. Fără îndoială, se poate susține că lista encefalitelor virale cu evoluție foarte lentă este departe de a fi închisă. Studiarea unor astfel de afecțiuni va permite, prin sensibilizarea cercetătorilor, îmbogățirea literaturii existente cu noi și noi observații, având importante implicații teoretice și practice.

BIBLIOGRAFIE

- ADAMS D. H., FIELD E. J. — *Lancet*, 1968, ii, 714.
- ADELS B. R., GAJDUSEK D. C., GIBBS C. J. jr., ALBRECHT P., ROGERS N. — *Neurology (Minneap.)*, 1968, 18, 30.
- ALAJOUANINE TH., GRUNER J., GOULAN M., NEHLIL J., LIOT FR. — *Rev neurol.*, 1956, 95, 375.
- ALBERT A. E., ZU RHEIN G. M. — *Int. Arch. Allerg.*, 1974, 46, 405.
- ALFORD C. A. jr., NEVA F. A., WELLER T. H. — *New Engl. J. Med.*, 1964, 271, 1275.
- ALFORD C. A. jr., RUBELLA — În: „Infections Diseases of the Fetus and Newborn Infant.” (ed. J. S. Remington, M. O. Klein), W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1976, p. 71.
- ALLEN I. — În: „Virus Diseases and the Nervous System” (sub. red. C. W. M. Whitty, J. T. Hughes, F. O. MacCallum), Blackwell Sci. Publ., Oxford-Edinburgh, 1969, p. 157.
- ALLEN I. V., DERMOTT E., CONNOLLY J. H., HURWITZ L. J. — *Brain*, 1972, 94, 715.
- AL-NAKIB W., BEST J. W., BANATVALA J. E. — *Lancet*, 1975, i, 182.
- ALPERS M. I. — Kuru: a Medical Study, Mimeographed, Departament of Medicine, University of Adelaide and National Institute of Health, Bethesda, 1969, p. 38.
- ALPERS M. P., GAJDUSEK D. C. — *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1965, 14, 8, 852.
- ALTER M. — *Science*, 1974, 186, 848.
- ALTER M., FRANK Y., DOYNE H. și colab. — *New Engl. J. Med.* 1975, 927.
- ALTER M., HOENIG E., PRATZON G. — *New Engl. J. Med.*, 1977, 296, 14, 820.
- AQUILAR M. J., RASMUSSEN T. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1960, 2, 663.
- AQUILAR M. J. — *Amer. J. med. Sci.*, 1959, 238, 354.
- ARSENI C., NEREANTIU F. — *Europ. Neurol.*, 1971, 5, 270.
- ARSENI C., NEREANTIU F., PETROVICI I., TAUTU C. — *Europ. Neurol.*, 1969, 2, 146.
- ARSENI C., HORVATH LENKE, în colab. cu DRĂGANESCU N., CERNESCU C., CEPLEANU MARIA, CAJAL N. — *Stud. Cercet. Virusol.*, 1972 a, 23, 3.
- ASTRÖM K. E., MANCALL E. L., RICHARDSON E. P. jr. — *Brain*, 1958, 81, 95.
- ASTRÖM K. E., MANCALL E. L., RICHARDSON E. P. jr. — *Brain*, 1958, 81, 93.
- BAUBLIS J. V., PAYNE F. E. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1968, 129, 593.

- BARBANTI-BRODANO G., OYANAGI S., KATZ M., KOPROWSKI H. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1970, 134, 230.
- BAUER H. — Cerebrospinal Fluid Findings in Panencephalitis, In: „Encephalitides“ (ed. L. van Bogaert, J. Radermecker, J. Hozay, A. Löwenthal), Proceedings of a Symposium on the Neuropathology. Electroencephalography and Biochemistry of Encephalitides. Antwerp, 1959, Elsevier Publ. Comp. Amsterdam-New York, 1961, p. 675.
- BAUER W., CHAMBERLAIN W., HORENSTEIN S. — *Neurology (Minneap.)*, 1969, 19, 287.
- BAUER W. R., TUREL A. P., JOHNSON K. P. — *J. amer. med. Ass.*, 1973, 226, 174.
- BECK E., DANIEL P. M. — In: „Slow Latent and Temperate Virus Infections (sub. red. D. C. Gajdusek, C. J. jr. Gibbs, M. P. Alpers), NINDB Monograph., 1965 a, no. 2, p. 203.
- BECK E., DANIEL P. M., ALPERS M. P., GAJDUSEK D. C., GIBBS C. J. — *Add. and Int. Arch. Allerg.*, 1969, 36, 553.
- BECK E., DANIEL P. M., GAJDUSEK D. C. — *Proc. Vth Internat. Congr. Neuropath.*, Zürich, 31 VIII.—3 IX. 1965, 1966 a, p. 213.
- BECK E., DANIEL P. M., ALPERS M. G., GAJDUSEK D. C., GIBBS C. J. — *Lancet*, 1966, ii, 1056.
- BECK E., DANIEL P. M., GAJDUSEK D. C., GIBBS C. J. — In: *Virus Diseases and the Nervous System* (sub red. C. W. M. Whitty, J. T. Hughes, F. O. MacCallum), Blackwell Sci. Publ., Oxford-Edinburgh, 1969 a, p. 107.
- BELLANTI J. A., ARTENSTEIN M. S., OLSEN L. C., BUESHER E. L., LUHRS C. E., MILSTEAD K. L. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1965, 110, 464.
- BERGMAN I. — *J. Neurochem.*, 1968, 15, 781.
- BOBOWICK A. R., BRODY J. A., MATTHEWS M. R. și colab. — *Amer. J. Epidem.*, 1973, 98, 381.
- BODECHTEL G., GUTTMANN E. — *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1931, 133, 610.
- BOGAERT L. van, BUSSCHER J. De. — *Rev. neurol.*, 1939, 71, 679.
- BOGAERT L. van. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1945, 8, 10.
- BOLTON C. F., ROZDIESKY B. — *Neurology (Minneap.)*, 1971, 21, 72.
- BONDUELLE M., ESCOUROLLE R., BOUYGNES P., LORMEAU G., RIBADEAU-DUMAS J. R., MERLAND J. J. — *Rev. neurol.*, 1971, 125, 197.
- BOSCH E. P., CANCELLA P. A., CORNELL S. H. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1976, 33, 216.
- BOTS G. Th. A. M., DE MAN J. C. H., VERJAL A. — *Acta neuropath. (Berlin)*, 1971, 18, 267.
- BOUTEILLE M., FONTAINE C., VENDRENNE C., DELARUS J. — *Rev. neurol.*, 1965, 118, 454.
- BRABANTI-BRODANO G., OYANAGI S., KATZ M., KOPROWSKI H. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1970, 134, 230.
- BRODY J. A., DETELS R. — *Lancet*, 1970, ii, 500.
- BROWN W. J., KOTORII K., RETHL J. L. — *Neurology (Minneap.)*, 1968, 18, 427.
- BROWN P., TSAI T., GAJDUSEK D. C. — *Amer. J. Epidem.*, 1975, 102, 331.
- BROWNELL B., OPPENHEIMER D. H. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1965, 28, 350.
- BRUN A., NORDENFELDT E., KJELLEN L. — *Acta neuropath. (Berlin)*, 1973, 24, 232.
- BRUYN A. B., LENNETTE E. H. — *Calif. Med.*, 1953, 79, 362.
- BURNSTEIN T., BYINGTON D. P. — *Neurology (Minneap.)*, 1968, suppl. 18, 162.
- BURNSTEIN T., JACOBSEN L. B., ZEMAN W., CHEN T. T. — *Infect. Immun.*, 1974, 10, 1378.
- BUTLER N. R., DUDGEON J. A., HAYES K. și colab. — *Brit. med. J.*, 1965, 2, 1027.
- CAJAL N., DRĂGANESCU N., CEPLEANU MARIA, CERNESCU C., SORODOC YOLANDA în colab. cu BARBU D., HORVATH LENKE, POPESCU GR. — *Stud. Cercet. inframicrobiol.*, 1970, 21, 367.
- CAJAL N., DRĂGANESCU N., CERNESCU C., CEPLEANU MARIA — *Proc. XIIIth European Symposium of Poliomyelitis and Other Virus Diseases*, Helsinki, 1971.

3.10. BOLI NEUROLOGICE CU EVOLUȚIE LENTĂ A CĂROR ETIOLOGIE VIRALĂ NU ESTE ÎNCĂ STABILITĂ

3.10.1. SCLEROZA MULTIPLĂ

Istoric. Individualizarea anatomoclinică a sclerozei multiple (SM) este, în primul rând, datorată profesorilor Cruveilhier, Vulpian și Charcot de la Facultatea de medicină din Paris (R. De Jong, 1970; Guilain, 1955).

Profesor de anatomie patologică, J. Cruveilhier (1791—1874) descrie în 1835, pentru prima dată după opinia lui Charcot, cazuri anatomoclinice de „paraplegie prin degenerare a substanței cenușii“, referindu-se la leziunile specifice, ca „scleroza în pete sau în insule“.

Cunoscut pentru lucrările sale de anatomie și fiziologie a sistemului nervos, A. Vulpian (1826—1887) introduce termenul de „scleroză în plăci“ în 1866. Colaboratorul lui Vulpian și succesorul său, J. M. Charcot (1825—1893) prezintă, în 1868, mai multe cazuri clinice și anatomopatologice, unele observate împreună cu Vulpian. Charcot descrie detaliat simptomatologia bolii, pe care o desprinde de paralizia agitantă. El subliniază valoarea triadei nistagmus + vorbire scandată + tremor intențional, notează caracterul capricios al evoluției și existența formelor benigne. Pe plan etiologic, Charcot sugerează relația cu bolile acute febrile din antecedente.

Tot cazuri internate în spitalele Parisului sînt relatate în Atlasul de anatomie patologică publicat de R. Carswell, în 1838. Alte contribuții însemnate aparțin cercetătorilor germani Frerichs, Freidreich, Leyden, Zenker.

Doi elevi ai lui Charcot — Bourneville și Guerard — scriu, în 1869, prima monografie despre scleroza în plăci diseminată.

De la sfîrșitul sec. al XIX-lea încep să se contureze unele ipoteze etiologice. Ipoteza lui Marburg (1906), care atribuie boala unei toxine mielinolitice circulante, a fost reactualizată ulterior sub diverse forme. Pierre Marie, în 1884, crede că boala are o cauză infecțioasă, ipoteză aflată de atunci mereu în actualitate. Dispunerea perivasculară a plăcilor de scleroză a stat la baza edificării teoriilor vasospasmului și a trombozei venoase (Putnam, 1933; Brickner, 1947).

Studii de epidemiologie, biochimie, virusologie, imunologie, întreprinse în multe țări ale lumii, au reușit să acumuleze un mare număr de fapte, fără a reuși însă să rezolve unele aspecte fundamentale ale bolii, în primul rând etiologia și tratamentul.

Concentrarea ipotezelor etiologice în domeniul virusurilor și al tulburărilor imunologice a adus în ultimii ani speranța unui răspuns pozitiv apropiat.

Scleroza multiplă este încă cea mai invalidantă boală neurologică a adultului tînr, în multe locuri pe glob.

Caracterizată anatomopatologic prin prezența unor leziuni numeroase (plăci), diseminate în nevrax, scleroza multiplă este principala reprezentantă a bolilor demielinizante, în care distrugerea mielinei și a oligodendrogliei este proeminentă.

Epidemiologie. Studiile epidemiologice în scleroza multiplă sînt grevate de numeroase dificultăți: relativa raritate a bolii, absența unui test specific ușor de efectuat, intervalul lung între debutul bolii și precizarea diagnosticului, diferențele în nivelul asistenței medicale pe glob.

S-a sperat ca prin determinări ale incidenței, prevalenței sau letalității prin scleroză multiplă să se poată reliefa unul sau mai mulți factori etiologici. Aceeași speranță a fost pusă în studiile care comparau bolnavii cu loturi de control, în ceea ce privește antecedentele, mediul, dieta etc.

Deși metodele de colectare a informațiilor despre frecvența sclerozei multiple în lume sînt deosebite, s-a desprins o anumită tendință a prevalenței bolii în dependență de latitudinea geografică. Scleroza multiplă este frecventă în regiunile temperate și rară în apropierea ecuatorului, atît în emisfera nordică, cît și în cea sudică (efect nord/sud).

Redăm, în tabelul IV, adaptat după M. Alter (1972), prevalența sclerozei multiple la 100 000 de locuitori:

Prevalența SM în diferite țări

TABELUL IV

Tara	Latitudinea	Prevalența SM	Tara	Latitudinea	Prevalența SM
Australia	37° N	11	Israel	31° N	15
Bulgaria	42° N	5	Italia	45° N	12
Canada	50° N	45	Japonia	36° N	2
Cehoslovacia	49° N	70	Coreea de Sud	38° N	2,4
Danemarca	56° N	64	Olanda		
Egipt	26° N	6	(Groningen)	53° N	56
Marea Britanie			Irlanda de Nord	54° N	51
(Durham)	54° N	33	Noua Zeelandă	39° S	23
Etiopia	7° N	6	Norvegia	63° N	38
Finlanda	62° N	19	Polonia	52° N	30
Franța			România	46° N	31
(Marsilia)	43° N	14	Scotia		
Germania			Insulele Orkney	60° N	153
(Köln)	51° N	74	Scotia de Nord	57° N	62
Germania			Elveția	46° N	51
(ambele state)	53° N	51	Turcia	38° N	2
Grecia	39° N	18	Africa de Sud	31° S	9
Ungaria	47° N	20	S.U.A.		
Islanda	65° N	44	(Rochester)	44° N	60
India			Suedia	60° N	22
(Bombay)	18° N	16	U.R.S.S.	60° N	30
Iran	32° N	7	Mexic	20° N	1,6

Pe baza estimărilor prevalenței au fost stabilite zone cu risc „ridicat” (prevalență 40⁰/0000), cu risc „intermediar” (prevalență 20—39⁰/0000) și cu risc „scăzut” (0—19⁰/0000) (Acheson, 1977).

Între latitudinile de 40° N și 40° S nu există populație cu risc ridicat pentru scleroza multiplă. Această zonă include Africa, partea sudică a bazinului Mediteranei, sud-estul Asiei, subcontinentul Indian,

Australia, cea mai mare parte a Japoniei, Orientul Mijlociu, sudul Statelor Unite, America Centrală, zona Caraibelor, cea mai mare parte a Americii de Sud. Aproape toate populațiile studiate între 47 și 60°, în Europa, și la nord de 40°, în America de Nord, prezintă un risc ridicat. La sud de 40°, studiile arată, la fel, un risc semnificativ mai mare.

Într-o clasificare efectuată pe baza statisticilor de mortalitate, cele 3 zone (risc ridicat, intermediar, scăzut) sînt considerate în ordine: cele în care mortalitatea prin SM este de 2 sau peste 2 la 100 000, 1—1,9 la 100 000, 0,1—0,9 la 100 000. Se constată o limitare netă a țărilor din zona de risc ridicat; ar intra în această categorie Scoția, Irlanda, Danemarca, Elveția și probabil Germania, Belgia, Olanda, nordul Franței. Zona de risc scăzut rămîne aproape nemodificată (Japonia, Africa de Sud, Israel, Finlanda, sudul și vestul Statelor Unite, Australia, exceptînd statul Victoria). În zona cu risc intermediar s-ar încadra Canada, Anglia, nordul Statelor Unite, Austria.

O curbă a prevalenței SM în funcție de latitudinea geografică aproximează o funcție hiperbolică, punctul 0 fiind la sau în apropierea ecuatorului („teoria gradientului”).

Interpretarea aceluiași date de prevalență l-a condus pe Kurtzke (1965—1967) la enunțarea unei teorii deosebite despre distribuția SM, opusă „teoriei gradientului”.

Kurtzke consideră că SM este distribuită în benzi de prevalență diferită. Importanța „teoriei benzilor”, ca alternativă a „teoriei gradientului”, constă în considerarea unor alți factori ca avînd valoare etiologică în SM. Dacă conform „teoriei gradientului” se studiază factorii distribuiți după latitudinea geografică, așa cum sînt media anuală a temperaturii, radiația cosmică, durata expunerii la lumina soarelui, „teoria benzilor” propune investigației unele variabile socio-culturale, mai puțin dependente de latitudine (dieta, nivelul igienico-sanitar etc.).

Cunoașterea zonelor cu risc ridicat și cu risc scăzut a determinat studii asupra populației migrante între cele două zone.

Desigur că studiile se referă numai la cei care au emigrat înainte de a prezenta boala. Trebuie remarcat de la început că unele erori sînt introduse de considerentele de vîrstă sau stare a sănătății, pe care unele țări le aplică față de imigranți.

Studiile lui Dean (1967, 1971, 1972) în Africa de Sud au atras atenția că un număr neașteptat de mare de bolnavi provin din nordul Europei. Prevalența SM este ridicată printre imigranții din Europa de Nord, cu excepția celor care au venit înainte de vîrsta de 15—16 ani, fiind de 4 ori mai mare decît printre albi de limbă engleză născuți în Africa de Sud.

Aceste constatări au sugerat că acei care părăsesc o zonă cu risc ridicat după vîrsta de 15 ani păstrează un risc asemănător și după stabilirea într-o zonă cu risc scăzut; cei care imigrează însă înainte de 15 ani vor suporta riscul țării de stabilire. Ar rezulta că SM este dobîndită în zonele endemice, cum sînt cele din nordul Europei, în jurul vîrstei de 15 ani.

Informații interesante ar putea fi aduse prin studierea imigranților din zonele cu risc scăzut stabiliți în țări cu prevalență ridicată a SM.

Este probabil că imigrarea în țări cu prevalență ridicată nu modifică semnificativ riscul față de cel al țării de origine.

Din datele privind migrarea, rezultă existența unei perioade latente, definită ca intervalul între evenimentul etiologic și prima manifestare a bolii.

Considerând că expunerea la factorul etiologic încetează în momentul sosirii în noua țară, Dean a stabilit că intervalul latent minim este de 13 ani. Datele altor autori se referă la o durată mai scurtă (9 ani, după Alter). Modul de calcul al acestei perioade latente este simplificat, implicând că în aria de risc scăzut practic nu există risc și, pe de altă parte, ignorând posibilitatea corelației boală/vîrstă în ceea ce privește susceptibilitatea.

Cercetările privind efectul migrării asupra riscului de a contracta SM nu au reușit deocamdată să clarifice etiologia bolii, dar au adus printre alte date de importanță pe aceea de vîrstă la contractarea bolii și noțiunea perioadei latente.

Vîrsta și sexul. Studii asupra incidenței SM în funcție de vîrstă au evidențiat că riscul pentru apariția primelor semne ale bolii crește brusc cu vîrsta, ajunge la un maximum în jurul vîrstei de 30 ani, după care scade la fel de brusc, devenind neînsemnat în jurul vîrstei de 60 de ani. Kurtzke (1970) arată că vîrsta medie la debut este constantă, fără a exista variații între zonele cu risc ridicat și cele în care boala este rară.

Exemplificăm din cîteva studii asupra vîrstei medii la debut: Irlanda de Nord — 32 de ani; Danemarca — 31 de ani; Norvegia — 31; S.U.A. (Boston) — 31; România (Cîmpeanu, 1973) — 29 de ani.

Curba se ridică mai abrupt și atinge apogeul mai rapid la femei.

Incidența bolii. SM este mai frecventă la femei, într-un raport de 1,4/1 pentru țările cu prevalență mare și de 2/1 în cele cu răspîndire scăzută (Acheson, 1977).

Redăm în tabelul V, modificat după Acheson (1972), incidența SM în raport cu sexul.

TABELUL V
Incidența SM în raport cu sexul

Țara	F	M	Raport F/M
S.U.A. (Rochester)	4,1	2,3	1,9
Irlanda de Nord	2,4	2	2,2
Canada (Winipeg)	2,7	1,8	1,5
Australia (Perth)	1,7	6,6	2,8
Africa de Sud	0,5	0,2	2,5

Prevalența. Ratele de prevalență sînt similare, referitor la vîrstă și sex, cu cele ale incidenței. Curbele în raport cu vîrsta evoluează gaussian, proporția cea mai ridicată fiind în decada a V-a, cel puțin în țările cu prevalență ridicată.

Această simetrie constantă a curbelor incidenței și prevalenței în raport cu vîrsta, în zone diferite ale lumii, conduce la următoarele sugestii: a) șansa expunerii la un factor (factori) nociv crește cu vîrsta

pină la un maxim, după care scade brusc sau b) susceptibilitatea evoluează într-un mod similar.

Fluctuații locale ale frecvenței (focalizare) au fost descrise în Danemarca, Suedia, Finlanda și Elveția (Kurtzke, 1966—1970). Zonele cu prevalențe foarte ridicate tind să fie adiacente și formează, după Kurtzke, focare. În general, sînt regiuni mai izolate, muntoase sau peninsulare, existînd probleme deosebite de consanguinitate, dietă etc.

La noi, pe baza analizei cazurilor spitalizate între 1961 și 1966, în funcție de domiciliu ar rezulta că există trei zone cu o frecvență crescută a bolii: în jurul Oradiei, limitrofă orașului Piatra Neamț și în sudul Olteniei (Kreindler și colab., 1968).

Concentrări ale sclerozei multiple. Deși rolul eredității în scleroza multiplă a fost suspiciat încă de Charcot, numai studiile clinico-epidemiologice mai noi au reușit să precizeze că 5—20% din cazurile de scleroză multiplă sînt familiale, agregarea familială nefiind explicabilă prin șansă (Myrianthopoulos, 1970).

Comunicarea cazurilor familiale debutează cu descrierea bolii la mamă și fiu de către Eichhorst (1896) (cit. de Myrianthopoulos).

Studiul monografic al lui Curtius (1933) pe 3 129 de rude ale bolnavilor cu scleroză multiplă (103) din Bonn și Heidelberg relevă opt familii în care se întîlnesc mai mult de un bolnav cu scleroză multiplă. Curtius conchide că frecvența cazurilor secundare de scleroză multiplă în familiile bolnavilor săi este semnificativ mai ridicată decît în populația de control.

În majoritatea studiilor frecvența cazurilor familiale de scleroză multiplă este situată între 6 și 12% (Mackay și Myrianthopoulos, 1966; Berry, 1969).

Cea mai ridicată incidență este între frați, urmată de cea între părinții bolnavului. Scleroza multiplă este astfel mult mai frecventă (de 5—20 de ori) în familiile bolnavilor decît în populația generală.

Studiile pe gemeni monoziagoți și dizigoți (Mackay și Myrianthopoulos, 1966) au condus la sugerarea unei transmiteri autozomal-recesive, cu penetranță de 43%. Există cîteva relatări ale unor familii, în care ambii părinți sînt bolnavi de scleroză multiplă (2 familii — McAlpine, 1972; o familie — Cendrowski, 1967; o familie — Gilbert, 1971). Dacă în cele două familii studiate de McAlpine, descendenți în vîrstă de 26 și 28 de ani erau indemni, în celelalte comunicări copiii — cîte unul în fiecare familie — sufereau de scleroză multiplă. Bird (1975) comunică o familie cu scleroză multiplă în trei generații.

Studiul haplotipului HLA în familiile cu frecvență ridicată a sclerozei multiple (Olsson și colab., 1976) relevă o genă HLA comună pentru bolnavii din aceeași familie, dar variabilă de la o familie la alta.

Apariția mai multor cazuri de scleroză multiplă la persoane neînrudite, într-un grup, dintre care cea mai cunoscută este la 4 din cei 7 cercetători ai „swayback“-ului (Campbell și colab., 1947), este din cînd în cînd semnalată. Formele conjugale de SM sînt considerate a fi simplă coincidență, mai probabil decît reflectarea unei eventuale contagiuni.

Tendința în timp a SM este constantă. Studii riguroase (Gudmundsson, 1971) nu arată o modificare a incidenței sclerozei multiple. Creșterea prevalenței reflectă desigur prelungirea duratei de viață, probabil printr-un tratament mai eficient al complicațiilor bolii.

Alți factori sociali, profesionali, de mediu (urban-rural). Sînt date contradictorii asupra distribuției sclerozei multiple în mediul urban și cel rural, ca și asupra importanței factorilor profesionali sau a stării economice (Beebe și colab., 1967; McCall și colab., 1969).

Nivelul igienico-sanitar. Alter (1972) aduce date în sprijinul corelațiilor între prevalența bolii și gradul de poluare a apei potabile. În ipoteza lui Alter, scleroza multiplă are un factor etiologic infecțios, provenit din apa potabilă. Dacă agentul infecțios este achiziționat precoce, înainte ca SNC să fie bine mielinizat, apar anticorpi protectori și individul devine imun pentru scleroza multiplă. Dacă achiziția se face tardiv, se sintetizează anticorpi demielinizanți, care pot produce boala aparentă clinic, posibil cînd se adaugă o boală febrilă sau un traumatism.

Ipoteza lui Alter este apropiată de cea expusă de Poskanzer (1963).

Date epidemiologice în relație cu ipotezele etiologice ale sclerozei multiple. *Ipoteza genetică.* Dacă scleroza multiplă este o afecțiune de origine predominant genetică, frecvența ei la un anumit grup rasial ar trebui să fie aceeași, indiferent de teritoriul de pe glob unde s-au stabilit membrii ai acestui grup. Datele obținute sînt însă opuse acestei supoziții. De exemplu, descendenți ai imigranților din nordul și centrul Europei au un risc variabil pentru scleroza multiplă, în funcție de latitudinea unde au imigrat strămoșii lor; riscul este mult mai redus dacă stau în sudul Statelor Unite, Africa de Sud, vestul Australiei și asemănător cu cel al populației țării de origine, dacă sînt stabiliți în nordul Statelor Unite, Canada, Noua Zeelandă. La negrii de origine africană boala este extrem de rară. Dean (1972) afirmă că nu se cunoaște nici un caz de scleroză multiplă la negrii Bantu; negrii din S.U.A. de origine africană au un risc mai mic decît albi, însă mai mare cînd locuiesc în nordul decît în sudul Statelor Unite.

Determinarea antigenelor de histocompatibilitate la bolnavi cu scleroză multiplă a arătat o asocieră între frecvența unor antigene ale sistemului HLA (A_3 , B_7 , DW_2) și SM.

Aceste date ar susține existența unei susceptibilități genetice, variația distribuției pe glob a SM fiind parțial corelată cu distribuția unui haplotip HLA, $A_3B_7DW_2$ (Alter și colab., 1976). Genele histocompatibilității determină și dirijează toate reacțiile imunologice ale macroorganismului. Gena ipotetică pentru SM ar fi situată pe cromozomul 6, între subregiunile HLA—B și D.

Intervenția unui factor (factori) exogen este însă decisivă pentru expresia clinică a bolii.

Factori exogeni. *Latitudinea.* Corelația între latitudinea geografică și frecvența SM a fost prezentată anterior. Trebuie menționate desigur și alte variabile, care sînt corelate cu latitudinea sau independente de aceasta (de exemplu, nivelul asistenței medicale).

Au mai fost studiate: climatul, variațiile de temperatură, durata radiației solare, latitudinea geomagnetică, radiația cosmică (în special

studiile lui Barlow, 1966), fără a se putea desprinde o concluzie asupra modului de acțiune al acestor factori.

Dieta. Ipoteza unei carențe sau a unui exces în alimentație continuă să fie frecvent implicată în etiologia SM. Unii autori au prezentat rezultate ale biopsiei jejunale la bolnavi cu SM, relevând anomalii în microscopie optică și/sau electronoptică (Lange și Shiver, 1976), date confirmate ulterior (Jones și colab., 1979).

Shatin (1964) a sugerat că susceptibilitatea genetică pentru scleroza multiplă provine din intoleranța genetică pentru gluten. Distribuția sclerozei multiple este corelată cu cea a geografiei cerealelor, fiind frecventă în zonele unde se cultivă grâul și secara, mai puțin frecventă în cele de cultivare a porumbului și orezului și absentă în cele de creștere a meiului (Africa tropicală). Sugestia lui Shatin a fost preluată, printre alții, de Liversedge (1977), care a recomandat o dietă fără gluten unui lot de 42 de bolnavi, timp de 2 ani, fără a obține un efect benefic.

Sinclair (1956) (cit. de Mertin și Meade, 1977) a considerat că un factor principal este deficiența de aport în acizi grași polinesaturați (AGPN). Acizii linoleic și linolenic sînt substanțe nutritive esențiale, care nu pot fi sintetizate de organismul mamiferelor. Ei sînt transformați în organism în alți acizi polinesaturați, cu un lanț de C mai mare (de exemplu, în acid arahidonic), acizi grași polinesaturați majori ai creierului la mamifere. Bernsohn și Stephanides (1967) au emis ipoteza că un aport suboptimal de acid linoleic în perioada de mielinizare rapidă a SNC conduce la formarea unei mieline cu stabilitate mai redusă, susceptibilă mai ușor la degradare.

Lipidele substanței albe a SNC în SM, au AGPN scăzuți. O scădere a acidului linoleic din fosfolipidele plachetare, limfocitare și eritrocitare a fost de asemenea sesizată (Gul și colab., 1970; Tsang și colab., 1976).

Thompson a afirmat prezența unei erori înnăscute a metabolismului AGPN în SM. Reamintim, pe scurt, că suplimentarea dietei bolnavilor cu AGPN (Millar și colab., 1973) a fost lipsită de efect. Totuși această ipoteză nu poate fi ușor abandonată, în lumina unor achiziții mai recente. S-a dovedit că animalele care au primit o dietă deficitară în AGPN prezintă o susceptibilitate mai mare și o evoluție mai gravă a EAE, iar suplimentarea dietei cu AGPN are un efect protector pronunțat.

Swank (1970) a arătat că o dietă hipolipidică și hipocalorică are un efect favorabil la bolnavii cu SM, unii bolnavi respectînd dieta propusă pe o durată de pînă la 20 de ani. Swank a corelat frecvența ridicată a SM în unele zone din nordul Europei cu aportul lipidic mare, subliniind că în țări în care alimentația conține puține lipide, situate la latitudini asemănătoare — cum sînt China, Japonia, Coreea —, prevalența SM este foarte scăzută. Explicația efectelor determinante ale unei alimentații cu exces lipidic ar consta într-un defect, dobîndit sau genetic, al transportului sanguin al lipidelor.

Morley (1971) a întreprins o anchetă, în Australia, în legătură cu ingerarea de creier de oaie, în copilărie și la adulți, în SM și la martori. Autorul sugerează ca posibilă existența unui agent transmisibil în creierul de oaie, bolnavii cu SM fiind semnificativ mai frecvent expuși contactului cu acest agent presupus decît cei din lotul de control.

Scleroza multiplă — boală transmisibilă (infecțioasă). Un prim obstacol în obținerea unui model epidemiologic al SM ca boală infecțioasă îl constituie raritatea sa. Din punct de vedere statistic, o boală a cărei prevalență maximă este sub 1⁰/₀₀₀ nu se poate perpetua prin contagiune directă. Ar rămâne două explicații:

- a) acceptarea unui „pool” de infecție subclinică la om, SM reprezentând o variantă incidentală sau o sechelă a unei infecții frecvente;
- b) acceptarea unei gazde intermediare care ar oferi „pool”-ul necesar infecției (Acheson, 1972).

Existența gazdei intermediare, sugerată demult de Wilson (1927), nu a putut fi demonstrată. Ea a fost reluată momentan când au fost comunicate îmbolnăviri ale persoanelor care cercetau boala „swayback” (Campbell și colab., 1947). „Swayback”-ul este o afecțiune demielinizantă prin carență de cupru, fiind improbabilă relația cu SM.

Ar rămâne posibilitatea îndepărtată ca agentul bolii scrapie să fie factorul cauzal al SM, introdus prin consumarea de creier de oaie. Relația scrapie—SM va fi analizată ulterior.

Participarea unui intermediar fiind exclusă, reținând că numai omul poate reprezenta gazda, pot fi considerate următoarele posibilități:

a) transmiterea infecției este urmată de o boală ale cărei caractere nu permit deosebirea de episoadele infecțioase virotice minore, de exemplu cele ale virozelor digestive sau respiratorii;

b) transmiterea infecției este urmată de o boală recunoscută ca entitate clinică, de exemplu rujeola, iar apariția SM este ocazională, după un interval lung de la vindecarea bolii acute;

c) transmiterea infecției nu este acompaniată de semne sau simptome.

Se poate presupune că scleroza multiplă va apărea numai la o minoritate, necesitând probabil prezența unui factor adițional, genetic sau exogen. Există un interval lung între infecția inductoare și apariția bolii neurologice. În afara argumentelor expuse cu ocazia prezentării efectelor migrației, perioada latentă mai este sprijinită de datele care arată că perioada comună era în primele decenii la rudele bolnave de SM.

Cel puțin o parte din perioada latentă este un interval de formare a leziunilor, agentul cauzal — contractat cel mai probabil la pubertate — persistând în SNC și exercitând o activitate patogenică continuă.

Modul de transmitere a infecției ar fi restrâns la calea digestivă sau respiratorie. În ceea ce privește prima modalitate sînt interesante lucrările lui Poskanzer și colab. (1963).

Poskanzer și colab. sesizează o serie de asemănări între SM și poliomiелita acută. În ambele boli se pot observa preponderențe geografice, distribuții rasiale și social-economice asemănătoare. Chiar și amigdalectomia ar fi mai frecventă înaintea debutului SM, decît la grupul martor. Dean (1967) a arătat că în Africa de Sud forma paralică și decese prin poliomiелită sînt, ca și SM, mai des întîlnite la europenii imigranți decît la albi originari din Africa de Sud. În ipoteza lui Poskanzer este implicit că riscul de a contracta SM va crește pe măsură ce nivelul igienico-sanitar al populației se ameliorează. SM ar reprezenta o manifestare neurologică ocazională a unei infecții enterice răspîndite și contractate precoce (virusul poliomiелitic nu are însă nici un rol).

Datele lui Poskanzer și colab. nu au fost confirmate ulterior (McCall și colab., 1969; Antonovsky și colab., 1968).

Dacă SM este o sechelă ocazională și distanțată a unei infecții respiratorii, distribuția sa pe glob ar fi relativ acceptabil explicată. Totuși sînt unele argumente, printre care cele aduse de studiile efectelor migrației, care nu sprijină această ipoteză.

Principalul indice în favoarea unei etiologii infecțioase îl constituie forma curbei vîrstă/incidență. Acest aspect al curbei diferă foarte puțin, independent de prevalența bolii în diferite țări. O astfel de curbă, întîlnită de exemplu și în encefalomielita indusă prin vaccin antirabic (Shiraki și Otani, 1959), nu se întîlnește în bolile cu determinism genetic sau degenerative, dar se constată în boli infecțioase acute.

Materialul acumulat prin studii epidemiologice în SM ne-a apropiat de convingerea că factorul sau factorii etiologici ai SM sînt cel mai probabil exogeni, posibil virotici.

Recent s-a arătat că în Africa de Est, unde SM este practic necunoscută, se găsesc titruri ridicate serice ale anticorpilor neutralizanți față de „agentul asociat sclerozei multiple“, descris de Carp, Licursi, Merz (1972).

Simptomatologie. Debutul. La cei mai mulți bolnavi, simptomele sclerozei multiple apar în plină sănătate aparentă. Totuși, o anamneză detaliată poate surprinde, la unii, un stadiu prodromal, care se extinde pe săptămîni sau luni, cu astenie, oboseală disproporționată față de efort, cefalee. Abb și Schaltenbrand (1956) grupează manifestările prodromale în două tipuri: (a) pseudoreumatice — bolnavii consultînd pentru mialgii, dureri articulare, nevralgii, în general după un efort fizic susținut, și (b) pseudoneurastenice, cu astenie, irascibilitate, scădere ponderală, adesea menționate de bolnav ca apărînd după un *stress* emoțional. Un examen al LCR ar evidenția din acest stadiu o pleiocitoză și o reacție la benzoe coloidal anormală.

Debutul clinic propriu-zis este foarte variabil. De regulă, apariția și conturarea simptomatologiei se desfășoară pe mai multe ore sau zile. Mai rar, la unii bolnavi sînt necesare mai multe săptămîni pînă cînd simptomatologia să ajungă la maximum, fără ca aceasta să semnifice o evoluție progresivă. Evoluția progresivă, de la debut, este de obicei sugerată de o instalare lentă și insidioasă a simptomatologiei, instalare întîlnită la un procent relativ redus (10%) din bolnavi.

O analiză întreprinsă de McAlpine și colab. (1972) asupra bruschetei debutului pe un lot de 219 bolnavi arată că simptomatologia a atins apogeul în minute sau ore la 39%, în mai puțin de 7 zile la 29%, între o săptămînă și 8 săptămîni la 14%; între 2 și 12 luni la 8,6%; la 8,7% din cei analizați, debutul a fost insidios. Studiul lui McAlpine subliniază, încă o dată, frecvența unei instalări acute, asemănătoare cu cea din unele accidente vasculare cerebrale, de natură să ridice probleme dificile de diagnostic diferențial. De remarcat că această instalare „apoplectiformă“ a fost menționată încă de Charcot.

Vîrsta la debut. Criteriile pentru diagnosticul sclerozei multiple (Schumacher și colab., 1965; Millar, 1977) precizează ca obișnuit un debut între 10 și 50 de ani, astfel încît etichetarea unui bolnav ca avînd sle-

roză multiplă necesită serioase argumente, dacă nu se încadrează în criteriul de vîrstă enunțat.

Debutul la copil este rar întîlnit. În 1959 Arnouts a cules 178 de cazuri din literatură, dintre care 16 aveau verificare anatomopatologică. Principalele statistici (Müller, 1949; Allison și Millar, 1954; Gall și colab., 1958 — cit. de Kurtzke, 1970), notează debutul sub 10 ani al SM între 0,25 și 0,30% din totalul bolnavilor. Deși sînt citate debuturi și sub vîrsta de 5 ani (Mackay), SM apărută sub 10 ani trebuie considerată ca extrem de rară.

Debutul are loc cel mai adesea între 20 și 40 de ani, așa cum reiese din datele lui Bonduelle și Albaranes (1961), Müller (1949), Ivers și Goldstein (1963), Hyllested (1956). În statistica lui Ivers și Goldstein (144 de bolnavi), debutul este la 36,8% din bolnavi între 20 și 29 de ani și la 24,3% între 30 și 39 de ani; numai 10,4% au debutul între 40 și 49 de ani. Pe un lot comparabil numeric, Bonduelle și Albaranes găsesc frecvența cea mai ridicată a debutului între 20 și 29 de ani (45,5%), procent foarte apropiat de cel al lui R. Müller (46,2%). În lotul studiat de Hyllested, 37,3% au avut debutul între 20 și 29 de ani, iar 32,6% între 30 și 39 ani.

Vîrsta medie la debut, conform datelor prezentate de Acheson (1972), este pentru bărbați de 31 (Danemarca), 32 (Norvegia), 33 (Irlanda, S.U.A.—Boston), 34 de ani (S.U.A.—Denver); pentru femei, 31 (Norvegia), 30 (Danemarca), 32 (Irlanda), 29 (Boston), 30 de ani (Denver). Se poate observa că vîrsta medie la debut este mai mică la femei.

Debutul la vîrste mai înaintate este citat în special în cazuri izolate (Daum și colab., 1960). Pentru Friedman și Davison (1945), 21% din bolnavii cu SM la care diagnosticul a fost confirmat prin examen anatomopatologic, au avut debutul la peste 40 de ani (cit. de Kurtzke, 1970). Carter și colab. (1950) relevă debutul peste 50 de ani la numai 2% din bolnavii proprii și la 4% din cazurile altor autori.

Debutul la peste 50 de ani trebuie considerat cu multă circumspecție, mulți bolnavi reamintindu-și ulterior de existența unor episoade fugace cu mult înaintea „debutului” actual. Peste 60 de ani, diagnosticul de debut al SM nu este considerat acceptabil (Kurtzke, 1970).

S i m p t o m a t o l o g i a i n i ț i a l ă . Manifestările inițiale ale SM sînt cel mai frecvent tranzitorii, astfel încît incidența unor semne și/sau simptome la debut este dificil de apreciat. Bazat pe datele din literatură, McAlpine (1972) conchide asupra următoarei incidențe, simptomele survenind singure sau în asocieri: 1) deficit motor al unuia sau al mai multor membre — 40%; 2) nevrită optică — 22%; 3) parestezii — 21%; 4) diplopie — 12%; 5) vertij-vărsături — 5%; 6) tulburări sfincteriene urinare — 5%. Alte modalități de debut sînt mult mai rare (paralizie facială, nevralgie de trigemen etc.). În studiul pe 241 de bolnavi, examinați în primii 3 ani de la debut, McAlpine consideră că debutul a fost mai frecvent polisimptomatic (55%) decît monosimptomatic (45%). Cel mai adesea cazurile cu debut polisimptomatic au prezentat deficit motor (50%), parestezii (47%), nevrită optică (24%). La celelalte, pe primul loc a fost nevrita optică (36%), urmată de parestezii (35%) și deficit motor (26%). După cum se observă, dacă debutul este monosimptomatic, cel mai ade-

sea are loc prin tulburări de acuitate vizuală, deficitul motor fiind întâlnit numai la un bolnav din patru. Un debut cu semne de ataxie cerebeloasă nu este frecvent, iar existența numai a unei simptomatologii cerebeloase la debut este și mai rar întâlnită.

Simptomatologia motorie. Simptome deficitare. Simptomatologia motorie este variabilă, fiind însă cea mai comună manifestare de-a lungul evoluției bolii.

Frecvent, bolnavul remarcă scăderea forței membrilor inferioare la un efort de mers prelungit sau atunci când încearcă să alerge sau să urce. După un timp, constată că deficitul motor se instalează la eforturi mai mici și că, dacă înainte era unilateral, poate deveni bilateral. Aceste simptome pot fi acompaniate de parestezii ale membrilor inferioare. Adesea deficitul crural unilateral se instalează mai brusc, conducând la un grad de invaliditate, care-l determină pe bolnav să consulte imediat medicul. Uneori deficitul crural este urmat de o scădere a forței omolaterale și la membrul superior, luând aspectul de hemipareză. La bolnavii cu o evoluție mai îndelungată, aspectele cele mai frecvente sînt de parapareză sau de tetrapareză asimetrică. Mult mai rar bolnavul remarcă un deficit motor izolat la membrele superioare.

Semnele piramidale. Disfuncția fasciculului piramidal este cel mai frecvent semn al SM. Sindromul piramidal întâlnit în SM nu are nimic particular. În primele faze ale bolii dispariția unor semne piramidale este posibilă. Semnul Babinski uni- sau bilateral este aproape o regulă în evoluția unui bolnav cu SM. Reflexele cutanate abdominale pot fi diminuate sau absente. Importanța acestui semn este relevată de datele lui R. Müller (1949), care găsește o anomalie a reflexelor abdominale superficiale la 60—90% din bolnavi, și de cele ale lui Carter și colab., care notează la 96% reflexe abdominale cutanate anormale. Triada lui Marburg asociază abolirea reflexelor abdominale, decolorarea temporală și spasticitatea. Absența reflexelor abdominale superficiale la un tînăr, cu perete abdominal integru, este sugestivă pentru SM; de asemenea disocierea între deprimarea reflexelor abdominale superficiale și exagerarea celor profunde. Reflexele cremasteriene sînt și ele modificate, fiind diminuate sau abolite, cu o frecvență mai mică decît cele abdominale.

Reflexele miotatice sînt în mod obișnuit exagerate în SM. Exagerarea este întâlnită adesea și la membrele care nu prezintă deficit motor. Hiperreflectivitatea miotatică este acompaniată adesea de spasticitate, clonus al piciorului și rotulian, mai ales la cazurile cu o evoluție de mai mulți ani. Menționăm necesitatea — în special în formele aparent medulare — de a examina reflexul maseterin, exagerarea lui fiind interpretabilă ca manifestarea unei leziuni pontine sau suprapontine.

Mai rar, reflexele miotatice sînt diminuate sau absente în SM — modificări uneori pasagere. McAlpine (1972) consideră că hiporeflexia este mai frecventă la membrele superioare. Pe seria noastră, am găsit mai des hipo- sau areflexie a membrilor inferioare. Cel mai frecvent sînt modificate reflexele tricipital și achilian. Bonduelle și Albaranes (1962) nu obțin unul sau mai multe reflexe miotatice la 13% din bolnavii fără amiotrofii.

Hipo- sau areflexia miotatică poate fi rezultatul invadării lezionale a zonei de intrare a rădăcinilor posterioare în măduvă sau, mai rar, a

lezării cornului anterior. Poate fi observată și la bolnavi la care se accentuează brusc deficitul motor sau care au semne intense de disfuncție cerebeloasă și senzitivă.

Semne de neuron motor periferic. Foarte rar, se poate întâlni o amiotrofie, în special a mâinilor, însoțită de alte semne de neuron motor periferic, chiar cu fasciculații. După McAlpine sînt explicabile prin lezarea cornului anterior sau a rădăcinii printr-o placă de scleroză. Prezența semnelor de neuron motor periferic a dus la descrierea unei „forme periferice” a SM.

Simptomatologia senzitivă. Neglijată în general, examinarea simptomatologiei senzitive poate oferi argumente pentru precizarea diagnosticului de SM. Într-un studiu al Clinicii Mayo, Ivers și Goldstein (1963) găsesc un debut prin parestezii la 42 din 144 de bolnavi.

Paresteziile sînt rezultatul afectării căilor senzitive centrale. McAlpine (1972) consideră că ele reflectă existența leziunilor în cordoanele posterioare medulare și în fasciculele spino-talamice laterale.

Paresteziile sînt relatate cel mai frecvent ca „întepături”, „amorteți”, „furnicături” ale degetelor de la mîină, uni- sau bilaterale, care durează de zile sau săptămîni. Ele pot cuprinde toate degetele sau adesea numai pe ultimele două, pot să se extindă sau pot dispărea. Dispariția paresteziilor este uneori succedată de scăderea utilizării mîinii, datorită apariției unor tulburări obiective de sensibilitate mioartrokinetică și tactile („useless hand”), prin lezarea fasciculului Burdach. Disesteziile termice survin mai des la membrele inferioare.

Durerea poate fi semnalată ca semn de debut sau în perioada de stare a SM. Este localizată adesea lombar, cu extindere spre membrele inferioare, fără a avea caracterele durerii radiculare. Poate fi întâlnită și la membrele superioare, iar unii bolnavi (80% după Poser și colab., 1966) pot avea cefalee. Müller a descris forma de scleroză multiplă dureroasă.

Semnul Lhermitte. Lhermitte și colab. au descris apariția la bolnavii cu SM a durerii de tip „descărcare electrică”, consecutivă flexiei capului. Bolnavii relatează uneori nu durere, ci parestezii la flexia anterioară activă sau pasivă a capului, cu localizare pe coloana vertebrală, sau, mai rar, în membrele inferioare. Semnul mai poate fi întâlnit în traumatisme ale măduvei cervicale, în tumori medulare, arahnoidite, mielopatia vertebrală, mieloza funiculară.

Se consideră că „semnul electric” tipic apare în leziuni ale cordoanelor posterioare cervicale.

Semne obiective. S-a semnalat discrepanța dintre abundența paresteziilor și paucitatea modificărilor obiective. Mai frecvent se notează afectarea sensibilităților profunde. La membrul superior, ele pot fi localizate distal, bolnavul nefiind capabil să identifice direcția unei mișcări pasive a degetelor, dar indicînd partea mobilizată. În leziuni mai întinse se ajunge pînă la anestezie mioartrokinetică a mîinii.

La închiderea ochilor, degetele mîinii pot prezenta mișcări involuntare, pseudoatetozice, atunci cînd afectarea sensibilității mioartrokinetice este mai severă. Bolnavul va avea o ataxie senzitivă, capacitatea de a utiliza mîna afectată fiind mult redusă („useless hand”). Kurtzke crede

că este mai adecvată denumirea de „stereoanestezie” pentru aceste cazuri decât de „stereoagnozie”, leziunea fiind de obicei medulară, și nu de lob parietal.

Existența ataxiei senzitive la membrele inferioare agravează caracterul mersului, care devine spastico-ataxic.

Pallestesia este de asemenea afectată, adesea mai precoce decât simțul postural. În seria lui Müller (1949), 63,20% dintre bolnavi au modificări ale sensibilității vibratorii și 50,10% ale celei posturale. Cifrele sînt și mai mari (85 și 78% în studiul lui Carter și colab., 1950). Dermolexia este perturbată la peste 80% din bolnavii lui Müller și la 38% în seria lui Kurtzke.

Uneori, aspectul tulburărilor de sensibilitate este de sindrom Brown-Séguard parțial. Existența unei plăci medulare întinse poate duce la apariția unei hipoestezii cu nivel pentru toate modurile de sensibilitate.

Semne sfincteriene și genitale. Oppenheim a subliniat importanța tulburărilor sfincteriene în scleroza multiplă, insistînd asupra formei sacrate a bolii.

La debut, sînt relativ rare. Miller și colab. (1965) le găsesc ca semn inițial la 20% din bolnavi, iar la cei polisimptomatici, la 120%. Proportia de 11% apare și în seria lui Carter și colab. (1950). De obicei, bolnavul se plînge de micțiuni imperioase și frecvente (ca expresie a vezicii spastice — prin leziune suprasegmentară). Mai rar la începutul bolii are tendință la retenție sau incontinență. Dacă apar de la debut, tulburările sfincteriene sînt cel mai adesea tranzitorii, dar cu revenire în puseurile ulterioare.

În evoluție, agravarea semnelor sfincteriene este corelată cu severitatea bolii și în special cu parapareza spastică. Miller și colab. (1965) afirmă că 64% din bolnavii studiați au tulburări sfincteriene, fiind mai frecvente la femei.

Constipația este mult mai des întîlnită decât incontinența de fecale. Prezența celei din urmă semnifică o placă a măduvei sacrate.

Impotența survine uneori precoce; în seria lui Miller și colab., 630% dintre cei chestionați prezentau impotență, autorii considerînd că la 640% era consecința efectelor lezionale ale bolii, o cauză psihogenică fiind acceptabilă la ceilalți. O afectare a erecției este găsită de Vas la 470% din bolnavi. Aceste procentaje sînt mult mai mari decât cele ale lui Abb și Schaltenbrand, Müller, Kurtzke (5—70%).

Semne cerebeloase. Semnele cerebeloase în SM au fost descrise încă de Charcot, care a subliniat diferențele între tremurăturile din SM și cele din paralizia agitantă.

Se pot întîlni semne de disfuncție neocerebeloasă, de paleo- și arhicerebel. Este frecvent tremorul intențional, uni- sau bilateral la membrele superioare.

Semnele de ataxie a membrelor au tendința de a fi simetrice, cu severitate mai mare la membrele inferioare. Bolnavul are uneori și ataxie a trunchiului, cu tremor generalizat al trunchiului și capului la ridicarea în șezut sau în ortostațiune. Mersul este cu baza largă, titubant. Ataxia musculaturii fonației duce la disartrie explozivă, cu scandare, notată ca semn al triadei Charcot.

Ataxia cerebeloasă este o cauză majoră de invaliditate. Ea a fost găsită de Kurtzke la 72% din bolnavi și de McAlpine la 37%.

În general, semnele cerebeloase se întâlnesc la bolnavi care prezintă și semne de suferință a trunchiului cerebral. Evoluția lor este variabilă, mulți autori fiind înclinați să le atribuie o semnificație prognostică defavorabilă.

Semne de trunchi cerebral. Diplopia este semnul inițial al bolii la aproximativ 12% din bolnavi (McAlpine, 1972). Consecințe ale leziunilor nucleare sau ale fibrelor radiculare intranevraxiale, paraliziiile nervilor oculomotori se întâlnesc de la 4% (Müller, 1949) la 16% din bolnavi (Abb și Schaltenbrand).

Tranzitorie în puseul de debut, diplopia durează câteva ore sau zile, fiind de obicei de orizontalitate.

Nervul cel mai afectat este abducensul (9,1%), mai rar oculomotorul comun (2,6%), trohlearul nefiind implicat. De reținut că în cazul paraliziei de oculomotor sînt puțin evidente ptoza sau deficitul ridicărilor.

Prinderea izolată a oculomotorului comun este foarte rară.

Oftalmoplegia internucleară. Uhthoff, oftalmolog din Breslau, a arătat, în 1889, posibilitatea unei paralizii a dreptului intern pentru mișcarea conjugată de lateralitate, cu păstrarea funcției sale în mișcarea de convergență. Oftalmoplegia internucleară anterioară se mai caracterizează prin nistagmus limitat sau predominînd net la ochiul abduș și prin paralelismul axelor oculare în poziția primară. Apare prin lezarea fasciculului longitudinal medial, în apropierea nucleului abducens. Poate fi unilaterală sau bilaterală și asociată cu alte deficite ale oculomotricității.

Existența unei oftalmoplegii bilaterale este acceptată ca semn întâlnit de regulă la tînăr numai în scleroza multiplă. Oftalmoplegia unilaterală poate fi observată în insuficiențe vertebrobasilare, procese infiltrative de trunchi cerebral, excepțional în miastenie. În SM, oftalmoplegia internucleară este mult mai frecvent bilaterală (Gonyea, 1974).

Limitarea mișcărilor conjugate oculare — de lateralitate sau verticalitate —, rară la începutul bolii, poate fi ulterior mai des observată.

Modificări pupilare pot surveni în cursul unei nevrite optice sau independent de aceasta, în special sub forma unui răspuns mai lent la lumină.

Nistagmusul, semn al triadei Charcot, are o deosebită valoare pentru obiectivarea disfuncției vestibulare.

Rar semnalat de bolnav — în special cînd acesta observă neclaritatea privirii în direcția nistagmusului maxim —, incidența sa reală la debut nu poate fi apreciată. McAlpine consideră că în perioada de început a bolii nistagmusul este prezent la 20—40% din cazuri. Ulterior, nistagmusul este întâlnit la 40—70% din bolnavi (Müller, 1949). Poate fi orizontal, rotator, vertical sau multidirecțional, variînd ca intensitate și avînd tendința la dispariție la începutul bolii.

Amintim că prima observație de nistagmus pozițional i-a fost prieluită lui Barany (1913) de o bolnavă cu SM.

Semnificativ pentru scleroza multiplă este considerat nistagmusul „ataxic sau monocular“, descris printre alții de Radovici și Săvulescu (1927) în cadrul oftalmoplegiei internucleare.

Nistagmusul acompaniază frecvent vertijul și tulburările de echilibru.

Vertijul. Consemnat în debut la 70% din bolnavi (Carter, 1950), la 120% de Müller și la 50% de McAlpine, vertijul poate apărea brusc, însoțit de greață sau vărsături. Vertijul este descris ca obiectiv, de intensitate variabilă, adesea accentuat de mișcare și obligând bolnavul să păstreze decubitul.

În evoluția bolii, vertijul este găsit la peste o treime din bolnavi.

Vărsăturile sînt uneori intense, durînd mai mult zile, însoțite de nistagmus, care poate diminua, fără ca vărsăturile să înceteze. Pot fi pe primul loc al simptomatologiei vestibulare, în special la debut, diagnosticul diferențial cu o labirintită acută fiind dificil.

Alte manifestări la nivelul feței. Paralizia facială poate fi centrală sau periferică. Debutul unei SM prin paralizie facială periferică a fost descris de Oppenheim (1911), fiind găsit și de Müller la 50% din bolnavi. Desigur că, ținînd seama că paralizia facială precedă uneori cu mulți ani scleroza multiplă, posibilitatea unei coincidențe nu poate fi exclusă.

Caracteristice pentru paralizia facială periferică în SM ar fi absența durerii retroauriculare, a tulburării de gust, asocierea uneori cu paralizia de abducens, recuperarea rapidă.

Statistic, între 2,6 (Kurtzke) și 14,40% (Abb și Schaltenbrand) din bolnavi au deficit motor al feței.

Spasmul hemifacial, secundar unei paralizii faciale sau idiopatic, a fost de asemenea întîlnit.

Seitan și Stroia au descris un caz de scleroză multiplă cu spasm hemifacial „în basculă“.

Miokimia facială a fost inițial descrisă de Bernhardt (1902), Newmark, (1903) la bolnavi la care diagnosticul de scleroză multiplă nu este exclus. Oppenheim (1916) descrie miokimii faciale care au durat 3 luni și au precedat cu 10 ani scleroza multiplă. Miokimia sclerozei multiple a mai fost semnalată de Anderman și colab. (1961) și Mathews (1966).

Se caracterizează prin apariția unor fasciculații „ondulante“, debutînd periorbital și extinzîndu-se pe toată hemifața, inclusiv platismul, fără deficit motor. Existența „ondulațiilor“ este sesizată de unii bolnavi, alții remarcă oarecare „umflare“ sau „înțepenire“ a hemifeței. La inspecție, în afara miokimiilor, se observă îngustarea fantei palpebrale și o ușoară deviere în sus a comisurii bucale. Miokimia persistă în somn.

Durata miokimiilor este variabilă, cele din scleroza multiplă dispărînd după mai multe săptămîni. Totuși, Cendrowski și Vochnik-Dyjas (1963) consemnează persistențe de 6 luni și de 4 ani.

Diagnosticul diferențial se face în special cu fasciculațiile benigne ale feței (care încep la pleopa inferioară), cu unele forme lente de spasm hemifacial postparalitic sau idiopatic, cu crizele jacksoniene faciale sau crizele de epilepsie parțială continuă.

Miokimia facială este cel mai adesea semn de scleroză multiplă, dar a mai fost descrisă în tumori de trunchi cerebral, neurinom de acustic, tumoare de parotidă sau ca reacție postvaccinală.

Evoluția scurtă ar pleda pentru scleroza multiplă.

Se sugerează ca mecanism de producere existența unei plăci de demielinizare în sau aproape de nucleul facialului, care creează condiții pentru depolarizarea oscilantă a neuronilor facialului (Andermann, 1961).

Modificări ale sensibilității feței. Parestezii ale feței, în teritoriul de distribuție a trigemenului sau a unei ramuri trigeminale, sînt citate ca mod de debut în 2% din cazurile lui Müller și în 2,5% din cele ale lui McAlpine. Tulburările obiective de sensibilitate sînt extrem de rare.

Nevralgia de trigemen a fost întâlnită la 1—2% din bolnavi (Müller, 1949). Dacă se studiază bolnavii cu nevralgie trigeminală, o incidență de 3% a sclerozei multiple e furnizată de datele lui Harris (1952—2081 cazuri), de 8% de cele ale lui Chakravorty (1966), de 2% de ale lui Rush-ton și Olafson (1965), de 2% după Șofletea și colab., 1968 și sub 1% de Arseni și Oprescu (1967).

Nevralgia de trigemen asociată sclerozei multiple apare la o vîrstă mai tînă, este mai frecvent bilaterală, zonele declanșatoare lipsesc.

Patogenia nevralgiei trigeminale în SM este neelucidată. S-au găsit plăci de scleroză la intrarea în trunchi a rădăcinii retrogasseriene, în nucleul trigemenului sau afectînd rădăcina descendentă (Oppenheim, 1915; Parker, 1928 — cit. de McAlpine, Olafson și colab., 1966; Kurtzke, 1970). În același timp, plăci cu o localizare similară (uneori contralateral la același bolnav care avea nevralgie de trigemen — Kurtzke, 1970) au dat numai parestezii sau au fost asimptomatice.

Carbamazepina este eficace și în nevralgia trigeminală asociată SM.

Modificarea acuității auditive. Deși surditatea a fost descrisă de mult în SM (Oppenheim, 1911), pînă destul de recent nu au fost efectuate investigații minuțioase ale auzului la bolnavii cu SM. Introducerea audiometriei tonale pure, a adaptării auditive, a recrutării, au permis ilustrarea unor modificări destul de frecvente. Frecvența demielinizării pontobulbare ar impune constant explorarea otologică în SM, fiind cunoscută disociația cu modificarea subiectivă a auzului în SM. Ca și în boala Schilder, surditatea poate fi consecința demielinizării difuze bi-temporale.

Modificări psihice. Opiniile asupra existenței, aspectului clinic și frecvenței modificărilor psihice în SM sînt foarte diverse.

Cottrell și Wilson (cit. de McAlpine, 1972) apreciază că 84% din bolnavi au eutonie și 63% euforie. Studii ulterioare sugerează că euforia este mai puțin comună. Se afirmă că cunoașterea diagnosticului de către bolnav ar acționa adesea ca o traumă psihică, determinînd o depresiune reactivă. Pe un lot de 178 de bolnavi, Bulandra și Safirescu (1968) conchid asupra relativei rarități a fenomenelor psihice (14,6%), cu simptomatologie predominant depresivă (10 bolnavi), euforică (7 bolnavi), tulburări intelectuale (7 cazuri). Argintaru și colab. (1968) descriu la 19% labilitate afectivă, la 17% euforie și la 2% episoade psihotice. În legătură cu euforia, mai mulți autori o consideră ca secundară deficitului intelectual, dacă survine mai tardiv în evoluția bolii (Surfidge, 1968).

Utilizarea testelor psihometrice, inițiată în special de Canter, arată o deteriorare intelectuală la bolnavii în stadiul cronic, invalidați. Surridge studiază un lot de 108 bolnavi sub 40 de ani, comparativ cu un lot martor, alcătuit din bolnavi cu distrofie musculară progresivă. S-a constatat că 25% din lotul cu SM au o depresiune reactivă, aproape 25% au un grad de euforie (de remarcat că nici un bolnav cu distrofie musculară nu avea euforie), cu negarea invalidității; aproape 2/3 din bolnavii cu SM prezentau deteriorare intelectuală — de la ușoară modificare a memoriei și atenției, pînă la demența globală.

În cazuri izolate, se semnalează predominanța simptomatologiei psihice, cu apatie, pierderea interesului, iritabilitate, tulburări de memorie, pînă la demența progresivă, uneori diagnosticul fiind stabilit numai necropsic. Debutul de aspect psihotic a fost corelat cu existența plăcilor în hipotalamus, talamus, lobii temporali. Lezarea lobilor frontali poate să conducă la episoade confuzive, reacții paranoide sau schizoide, care pot anunța o evoluție gravă, rapidă.

Posibilitatea debutului prin manifestări isterice trebuie reținută.

Problema unui „pattern“ al personalității bolnavului cu SM rămîne controversată.

Simptomatologia oculară. Vulnerabilitatea nervilor și căilor optice în bolile demielinizante este cunoscută de mult. În secolul trecut, Albutt, Erb, Seguin, Uhthoff au descris modificări oculare (atrofie optică, scotom central, scăderea acuității vizuale) la bolnavi cu scleroză multiplă.

Sub denumirea de neuropatie optică se grupează, după Kurtzke, nevrita optică retrobulbară și papilita optică, deși, așa cum rezultă din datele clinicoanatomice, simptomatologia poate fi produsă și de leziuni chiasmatică sau ale căilor optice retrochiasmatică.

Lumsden (1970), pe o serie de 36 de necropsii, găsește plăci tipice ale nervilor, chiasmei sau tracturilor optice, în toate cazurile.

Neuropatia optică va fi discutată ca o componentă a SM, relațiile de fapt între aceasta și SM fiind analizate ulterior.

Scăderea acuității vizuale este obișnuit semnalată de bolnav ca o „încețoșare“ sau „întunecare“ a vederii, de regulă unilaterală. Mult mai rar, scăderea acuității vizuale ia aspect de amauroză. În ceea ce privește intensitatea și durata reducerii acuității vizuale, unii autori consideră că, pentru a susține diagnosticul de neuropatie optică, simptomele trebuie să fie nete și să dureze cel puțin câteva zile; această opinie poate fi contestată, deoarece în ansamblul său simptomatologia sclerozei multiple este, mai ales la debut, fugace și adesea minoră.

În acest sens, majoritatea autorilor acceptă ca suficientă o anamneză cu relatarea unei scurte perioade de modificare a vederii.

Instalarea poate fi rapidă, în minute sau ore, atingînd un maxim în mai multe zile, deși se întîlnește și o instalare progresivă (Parinaud).

Unii pacienți pot să-și dea seama că pierderea vederii este centrală, ceea ce corespunde scotomului central, remarcînd integritatea vederii periferice; mult mai rar pot relata un deficit de cîmp vizual de tip „cva-drant“, sau hemianopsic, sau afectarea vederii culorilor.

Durerea apare mai rar în precesiunea ambliopiei, uneori chiar cu câteva săptămîni. Cel puțin 2/3 din bolnavii lui Bradley și Whitty (1967)

au menționat dureri oculare sau retrooculare, intermitente sau continue, exacerbate de mișcarea globilor oculari. Uneori, durerea oculară a fost precedată de cefalee frontală sau temporală.

Semnele sînt în funcție de localizarea și intensitatea afectării optice.

Scăderea acuității vizuale, la debut de regulă unilaterală, poate fi în formele acute atît de mare, încît bolnavul să nu sesizeze decît mișcarea mîinii sau prezența luminii; foarte rar însă are amauroză de la debut. Dacă se poate examina cîmpul vizual, se constată că semnul tipic al neuropatiei optice este scotomul central sau paracentral, consecință a lezării fibrelor maculare.

Presiunea asupra globului ocular — la cei care afirmă dureri oculare — este dureroasă.

Pupila este ușor mai mare de partea afectată, reacționînd uneori mai lent la lumină, sau, în caz de pierdere marcată a vederii, prezentînd hippus.

Explorarea cîmpului vizual se face prin tehnici de perimetrie, care evidențiază cel mai bine aria centrală și paracentrală (Bjerrum). În afara scotomului central și paracentral amintit și care poate fi relativ (pentru roșu și verde), au mai fost observate rar și alte modificări:

— scotomul de joncțiune — constînd în scotom central de o parte și deficit temporal în celălalt cîmp —, produs de o placă la terminarea nervului optic;

- scotoame centrale bitemporale, în leziuni ale chiasmei;
- hemianopsie bitemporală sau omonimă, prin leziuni chiasmatic;
- hemianopsie sau cvadranopsie omonimă, în leziuni retrochiasmatic.

Testarea vederii culorilor arată tulburări cromatice caracteristice leziunilor căilor optice, pentru roșu-verde, contrastînd cu discromatopsia leziunilor retiniene, pentru albastru-galben.

Examenul oftalmoscopic. La debut, papila nu este de obicei modificată sau este foarte ușor hiperemiată.

Uneori pot fi observate edemul și hiperemia papilei, cu margini mai puțin conturate, edem peripapilar, mici hemoragii în apropierea papilei (papilită). Clinic, bolnavul are scădere mare a acuității vizuale, scotom central, durere oculară sau cefalee, primele două facilitînd diagnosticul diferențial cu staza papilară tumorală.

Tardiv, atacul de neuropatie optică poate duce, ca sechelă, la decolorare papilară, temporală sau a întregului disc optic. Decolorarea totală succede, în general, unor episoade repetate de neuropatie optică.

Decolorarea este restrînsă cel mai adesea la jumătatea temporală a papilei, ceea ce face uneori dificil un acord, deoarece și în mod normal partea temporală este mai palidă, paloare relativă întîlnită frecvent și la miopi.

Paloarea temporală începe frecvent sectorial, la 3—4 săptămîni după instalarea ambliopiei.

Diagnosticarea paloarei temporale este preferabilă în contextul unui istoric pozitiv și al unei modificări de cîmp vizual. Totuși ea poate fi susținută dacă, fiind unilaterală, există o mare asimetrie sau dacă este net bilaterală, în absența miopiei.

Reducerea numărului de arteriole care trec pe marginea temporală a papilei este frecventă. Obişnuit între cele două vase (temporal superior şi inferior) pot fi numărate încă 6—8 arteriole; în neuropatia optică se întâlnesc numai câteva (semnul Kestenbaum).

Alte modificări oftalmoscopice în SM. Periflebita retiniană — termen utilizat pentru a descrie prezenţa unei linii albe de fiecare parte a unei vene în general mai îngroşate — a fost descrisă de Rucker (1944—1972) în scleroza multiplă.

Rucker observă mici modificări periflebitice la 20% din bolnavii cu scleroză multiplă, fără a fi şi alte semne de inflamaţie uveală. Ca alte semne, Rucker mai întâlneşte mici opacităţi în vitros (corpii Rucker); prezenţa periflebitei retiniene, dacă bolnavul nu are coroidită, lues, semnifică în 90% scleroză multiplă.

Atrofia fibrelor nervoase retiniene — prin examenul FO cu lumină anertră — a fost descrisă de Frisen şi Hoyt (1974), care atrag astfel atenţia asupra leziunilor focale sau difuze ale axonilor. Zonele afectate sînt situate peripapilar, cu o culoare roşie mai pronunţată decît cea a retinei normale din jur (Lessell, 1978).

Modificarea potenţialelor evocate occipitale în neuropatia optică — clinică sau subclinică — va fi discutată la „Diagnostic“.

Evoluţia neuropatiei optice. Modul de recuperare a vederii a fost minuţios studiat, printre alţii, de Bradley şi Whitty (1967) la 73 de bolnavi. După o lună, vederea este normală la jumătate, iar după şase luni la trei pătrimi din bolnavi.

Nikoskelainen şi Riekkinen (1974) reţin la două treimi din bolnavi defecte permanente de câmp vizual, adesea însă fără simptomatologie subiectivă.

În general, o recuperare incompletă sau mai tardivă a fost corelată cu scăderi mai mari ale acuităţii vizuale sau cu vîrsta. Pacienţii peste 50 de ani recuperează mai puţin, fapt corelat poate cu aportul sanguin relativ mai redus după această vîrstă. 30% din bolnavii cu SM (Zeller, 1967) aveau amauroză, la o durată medie a SM de 12 ani.

Relaţie neuropatie optică — scleroză multiplă. Neuropatia optică unilaterală poate fi semn de debut al sclerozei multiple (36%, pentru McAlpine, 1961; 67,1%, pentru Nikoskelainen şi Riekkinen, 1974). Recidivarea unei neuropatii optice este considerată sugestivă pentru scleroza multiplă, atacurile repetate putînd afecta ambii nervi (Compston, 1978).

Apariţia unei neuropatii optice izolate este urmată de leziuni diseminate ale nevraxului la o proporţie ridicată de bolnavi.

În ceea ce priveşte apariţia semnelor neurologice, ea se face cel mai frecvent în următorii 5 ani. Recidiva neuropatiei optice creşte substanţial riscul pentru SM (Compston şi colab., 1978).

Studiul antigenului Ia BT₁₀₁ al limfocitelor B (McDonald şi colab., 1977) a relevat că acest antigen — asociat răspunsului imun — este mai frecvent la cei care dezvoltă ulterior SM. Aceeaşi constatare este valabilă şi pentru bolnavii cu neuropatie optică care aveau IgG oligoclonal în LCR.

La debutul neuropatiei optice, comparativ cu SM, mai puţini bolnavi au pleiocitoză, oglioclonalitate sau hiperglobulinorahie (Thompson, 1977).

Majoritatea autorilor consideră că debutul prin neuropatie optică tinde să imprime o evoluție mai favorabilă sclerozei multiple.

Riscul de apariție a SM după un atac de neuropatie optică la copil este ridicat. Astfel Kennedy și Carroll, pe un lot de 26 de copii, între 5 și 15 ani, cu urmărire medie de 8 ani, găsesc 8 cu semne de scleroză multiplă.

Forma cronică a neuropatiei optice a fost descrisă de Parinaud (1894). Sînt cunoscute și alte cazuri la care deteriorarea vizuală a fost insidioasă, progresivă pe mai multe luni, conducînd de regulă la scădere accentuată a vederii. Recunoașterea acestei forme foarte rare de neuropatie optică este utilă în special în diagnosticul diferențial cu unele compresii ale nervului și chiasmei optice (neuropatia optică infiltrativ compresivă).

Atacuri paroxistice în scleroza multiplă. Sînt unele manifestări rare, care survin ca semn de debut sau în cursul unei scleroze multiple.

Crizele tonice au fost descrise amplu de Mathews (1958) la patru bolnavi cu SM, dintre care trei aveau un sindrom Brown-Séquard parțial. Sînt caracteristice pentru crizele tonice:

a) debutul și extinderea rapidă a unui spasm tonic, de durată foarte scurtă (sub un minut pînă la 3—4 minute);

b) distribuție strict unilaterală a spasmului tonic, deși poate fi precedat, acompaniat sau succedat de parestezii sau disestezii termice la membrele controlaterale sau de aceeași parte (McAlpine);

c) durere intensă în cursul spasmului, fără a fi obligatorie;

d) atitudine stereotipă caracteristică a membrelor în cursul atacului: flexie plantară a degetelor cu inversiunea piciorului, extensia membrului inferior, flexie în articulațiile metacarpofalangiene, radiocarpene și a cotului. Uneori, criza tonică este provocată de stimuli periferici, cum sînt atingerea solului cu planta sau schimbarea poziției bolnavului în pat;

e) absența cloniilor;

f) absența modificărilor conștienței.

Disartria și ataxia paroxistică au fost întîlnite de Andermann și colab. (1959) la doi bolnavi, la care au apărut ulterior semne de scleroză multiplă.

Disartria și ataxia, ambele de aspect cerebelos, aveau o durată de 10—20 de secunde. Ele au survenit de mai multe ori pe zi, pe o perioadă de cîteva luni. Ulterior Espir și colab. (1966) adaugă șase cazuri, menționînd că atacurile erau declanșate de hiperpnee sau emoții.

Disartria și ataxia paroxistică au mai fost menționate la mai mulți bolnavi de Osterman și Westerberg (1975), care descriu și alte tipuri de paroxisme: hemiataxia cu parestezii încrucișate, prurit, diplopie. Tot ca fenomene paroxistice în SM sînt considerate paresteziile declanșate prin flexia capului (Babinski-Dubois, 1918) sau durerile din nevralgia trigeminală; Davis și colab. (1976) au descris apariția de flashuri la mișcarea ochilor, ceea ce sugerează excitabilitatea deosebită a axonilor din nervul optic la modificări mecanice.

Zeldowicz (1961 — cit. de Kurtzke, 1970) a observat paroxisme de deficit motor de scurtă durată (cîteva minute), de obicei ale membrelor inferioare, în timpul mersului sau alergatului. Deși cei examinați nu

aveau între atacuri semne obiective, la 3 dintre aceștia un diagnostic de scleroză multiplă a putut fi acceptat în următorii trei ani de la debutul fenomenelor deficitare, iar la restul (9) evoluția ulterioară a fost spre parapareză progresivă, ca semn major al unei scleroze multiple.

Se pot reține deci, ca alte caractere ale atacurilor paroxistice, prezența frecventă a unor eventuale circumstanțe precipitante (mișcare voluntară, modificare posturală, hiperpnee, *stress* emoțional), tendința de a dispărea de obicei în câteva luni, apariția înaintea altor semne sau în cursul sclerozei multiple.

Mai poate fi adăugat răspunsul favorabil al crizelor tonice și al fenomenelor paroxistice de trunchi cerebral și medulare la carbamazepină (Espir, 1966) sau acetazolamidă (Voiculescu și colab., 1973).

Examenle electroencefalografice, în timpul crizelor sau intercritic, sînt de regulă normale (Matthews și colab., 1958; Voiculescu și colab., 1973; Shibasaki și Kuroiwa, 1974).

Datele asupra localizării leziunilor la bolnavii care au avut manifestări paroxistice relevă că plăcile de scleroză au fost de predilecție întîlnite în măduva dorsală, bulb, măduva cervicală.

Fiziopatologia atacurilor paroxistice este divers interpretată. Ele pot fi grupate în următoarele categorii:

1. Atacurile sînt fenomene „pozitive” în sens jacksonian, prin leziuni iritative în mezencefal (Matthews) sau trunchiul cerebral (Harrison și McGill, 1969). Observînd efectele favorabile ale carbamazepinei, Harrison și McGill sugerează că atacurile de disartrie paroxistică și ataxie sînt produse printr-o facilitare postsinaptică, declanșată de o descărcare în jurul unei plăci din trunchiul cerebral. Precipitarea unor crize tonice prin mișcare sau hiperpnee a permis apropierea de tetanie (Matthews, 1958).

Osterman și Westerberg sugerează că o leziune iritativă a unui tract implicat în mecanismul de control motor poate produce ataxie cerebeloasă.

2. Atacurile sînt fenomene „negative” în sens jacksonian. Unele atacuri survin prin tulburări funcționale, consecințe ale hipoxiei, insuficienței vasculare tranzitorii, ale altor modificări biochimice rapid reversibile ale oligodendroglii sau mielinei (Anderman, 1959; Espir, 1966).

„Eliberarea”, ca explicație a apariției crizelor tonice, a fost presupusă de Matthews și susținută de Kreindler și colab. (1962), care o atribuie leziunilor în porțiunea caudală a substanței reticulate a trunchiului cerebral.

O concepție interesantă aparține lui Osterman și Westerberg, care consideră că fenomenele paroxistice din scleroza multiplă au un mecanism comun, și anume o difuzare transversală, plecată printr-o activare efaptică a axonilor din leziunile de demielinizare parțială spre alte fascicule din sistemul nervos central.

Alte semne. Mișcările involuntare — în afara celor menționate (cerebeloase, miokimia facială) — sînt excepțional întîlnite, discrepant față de frecvența leziunilor din nucleii striati și regiunea subtalamică. Au fost astfel citate: hemibalism, monobalism (Thiery și Renck, 1974), tremor parkinsonian, mișcări coreice sau coreoatetozice, mioclonii velopalatine (Mouren și colab., 1962), distonie (Bachman și colab., 1976).

Epilepsia a fost observată în medie la 1—20% din bolnavii cu SM (Matthews, 1962) (Kurtzke, 1970), probabil la această frecvență în relație cauzală (Kurtzke, 1970; Cincă și colab., 1973).

Clinic, pot fi crize focale, generalizate, psihomotorii, debutând de obicei la un bolnav cunoscut cu SM. Au o persistență variabilă, putând să dispară spontan.

Raritatea crizelor epileptice, în contrast cu leucoencefalitele, ar fi explicată prin particularitățile de topografie și de structură — gliogenă și mai puțin cicatriceală conjunctivă — ale plăcilor (Șofletea și colab., 1968).

Trebuie menționată posibilitatea unei afecțiuni concomitente epileptogene.

Hemiplegia — ca un mod de debut sau ca unică manifestare pentru o perioadă de luni sau ani — rămîne o raritate deosebită. Ar sugera SM recuperarea rapidă și, uneori, alternanța (Chavany și Messimy, 1958; Șofletea, 1968). Instalarea ictală, acompaniată de cefalee și confuzie, este posibilă (McAlpine, 1972).

Narcolepsia a fost semnalată la doi bolnavi de Berg și Hanley (1968). Asocierea narcolepsie — SM a fost relatată de Ekbohm (1966) fie la același bolnav (3 cazuri), fie în aceeași familie; este considerată coincidență.

Somnolența și coma tranzitorie — consecințe ale leziunilor hipotalamo-tectale — sînt de asemenea excepționale. Apariția unor come tranzitorii, uneori cu redoare a cefei și febră (Castaigne, 1966), este neobișnuită.

Afazia — considerată ca posibilă (McAlpine, 1968; Merritt, 1963) — este indiscutabil o excepție, fiind mai degrabă un argument de diagnostic diferențial contra sclerozei multiple (Kurtzke, 1970).

Factori precipitanți sau agravanți ai simptomatologiei. Infecțiile — diferite „stări gripale” și infecțioase — sînt găsite uneori în precesiunea unui puseu. Statisticile oferă cifre între 2 și 40% (Abb, Schaltenbrandt, 1956) sau chiar 48% — inclusiv bolile alergice (Percy și colab., 1971). O relație inversă între SM și frecvența infecțiilor căilor respiratorii superioare a fost relatată de Alter și Speer (1969).

S-a sugerat că o nouă infecție virotică ar produce un răspuns imun modificat la virusul rujeolos sau alt virus, mecanism discutat și pentru panencefalita sclerozantă subacută (virus helper).

Desigur că infecțiile ar putea avea un efect nespecific prin pirexie, tendința simptomatologiei de a se accentua în cursul stării febrile fiind cunoscută în SM.

Vaccinări. Unele vaccinări (tifoparatifice) au fost, în trecut, propuse în tratamentul SM. De multe ori s-au înregistrat însă agravări, probabil tot prin efectul hipertermiei. Declanșarea bolii sau a puseului a fost observată de Miller și colab. (1967) la 9 bolnavi după vaccinări antivariolică, antidifterică, antitifoparatifică.

Observațiile noastre relevă un bolnav la care al doilea puseu, de mare severitate, a survenit după vaccinarea tifoparatifică și doi bolnavi la care primul puseu a apărut după vaccinarea antitetanică și, respectiv, antivariolică.

Vaccinarea antigripală nu a fost urmată de agravări (Sibley și colab., 1976; Bamford și colab., 1978).

Traumatismul. Existența unui traumatism în perioada de 3 luni anterioară puseului a fost găsită la 14% din bolnavi de McAlpine și Compston (1952) și la 9% de Percy și colab. (1971). S-a presupus că un traumatism al membrelor ar putea să favorizeze, prin modificarea irigației medulare, dezvoltarea leziunilor.

Ipoteza eliberării unor antigene prin traumatisme cranio-cerebrale nu este sprijinită de studii ale frecvenței traumatismelor extremității cefalice în SM și la loturi-martor.

Stress-ul psihic este uneori incriminat de bolnavi, fără ca influența acestuia să poată fi dovedită. Un exemplu (cit. de McAlpine, 1972) este, probabil, în prima autodescriere a bolii de către Augustus d'Esté (1832). La acesta semnele de neuropatie optică au apărut după un *stress* emoțional.

Teasdale (1967) a sugerat că medierea răspunsului la *stress* este modificată în SM, în special pentru *releasing* — factorul hipotalamic pentru ACTH.

Intervențiile chirurgicale sînt foarte rar citate ca agravante. S-au consemnat însă exacerbari după anestezie cu tiopental și metoxifluran.

Sarcina. Müller (1949) și McAlpine (1955) nu consideră că sarcina este un factor precipitant sau agravant. Studiile lui Schapira și colab. (1966), Millar și colab. (1959), Morsier (1971) ar ridica posibilitatea unui efect nefast al travaliului.

Desigur că aprecierea mai exactă necesită, ca și pentru alți factori nocivi în SM, studii prospective.

Efortul a fost citat ca element de agravare tranzitorie a AV încă de Uhthoff (1889).

Efectele clinice ale modificărilor de temperatură și electroliți. Modificarea tranzitorie a simptomelor sclerozei multiple prin schimbări ale temperaturii a fost observată frecvent. Încălzirea artificială, imersia în apă caldă, piretoterapia pot duce la agravarea semnelor existente sau la apariția unor semne noi. Namerow (1968) a observat un bolnav care avea scăderi temporare ale acuității vizuale, care au fost considerate în relație cu variația circadiană a temperaturii corpului.

Namerow (1971), studiind frecvența critică de fuziune la bolnavi cu SM, remarcă o scădere netă a frecvenței critice după imersia în baie caldă, cu ridicarea temperaturii corpului cu 0°, 1, efect rapid reversibil. Răcirea corpului ar ameliora simptomatologia, ceea ce a sugerat utilizarea în cazuri grave, acute, a hipotermiei.

Symington și colab. (1977) obțin la doi bolnavi sub hipotermie moderată (33° — temperatura rectală), de 3 și 7 zile, o ameliorare neurologică remarcabilă atît în perioada de hipotermie, cît și mai multe zile după terminarea acesteia.

Modificarea simptomatologiei prin hipertermie nu este specifică sclerozei multiple, ea fiind prezentă și în alte boli neurologice.

Scăderea concentrației ionilor de calciu a fost încercată prin utilizarea bicarbonatului sau fosfatului de sodiu (Davis și colab., 1970; Davis și Schauf, 1974).

S-a obținut prin perfuzarea bicarbonatului de sodiu sau a edetatului de sodiu o scădere a dimensiunilor scotoamelor, a frecvenței nistagmusului și la un bolnav și a diplopiei. Ameliorările începeau cam la

o oră în cursul perfuziei de bicarbonat de sodiu și se mențineau pe un interval aproximativ egal după terminarea ei.

Hiperventilația timp de 2—3 minute ameliorează tranzitoriu nistagmusul la bolnavii studiați de Davis (1970).

Perfuziile menționate produceau o scădere a calcemiei de 0,3—1,3 mg% (prin bicarbonat) și respectiv de 2,1 mg% (prin edetat de sodiu).

Rezultatele lui Davis (1970—1974) ridică posibilitatea de a ameliora conducerea în fibrele demielinizate prin factori chimici.

Alte modificări discutate sînt cele ale transmiterii sinaptice în SNC (factorul inhibitor sinaptic Cerf și Carels).

Fiziopatologie. S-a demonstrat că demielinizarea duce la modificări ale conducerii nervoase, ca și la o sensibilitate crescută a fibrelor demielinizate față de schimbări ale temperaturii și ale concentrației electroliților.

Transmisia impulsului nervos este afectată în funcție de intensitatea demielinizării. Sînt întîlnite următoarele defecte:

- a) incapacitatea de a conduce impulsul;
- b) scăderea vitezei de conducere;
- c) imposibilitatea de a transmite trenuri rapide de impulsuri prin creșterea perioadei refractare după un singur impuls.

Demielinizarea paranodală este asociată cu o alungire a timpului de conducere internodal, viteza de conducere prin aria demielinizată putînd fi redusă de 25 de ori (Rasminsky, 1973). Dincolo de această reducere, conducerea impulsului nervos nu mai este posibilă.

Întîrzierea în conducerea impulsului a fost obiectivată prin studiul potențialelor evocate, inițiat de Halliday și Wakefield (1963), care au descris întîrzierea și modificările morfologice ale răspunsurilor evocate rolandice la bolnavi la care se stimulase mîna.

Întîrzierea cu care survine potențialul evocat vizual în SM este semnificativă; dacă latența medie la normal este de 40 msec., în SM sînt întîlnite latențe și peste 100 msec. Mărimea întîrzierii este stabilită în timpul atacului de demielinizare acută și ar permite chiar aprecierea lungimii medii a demielinizării în căile optice (Halliday și McDonald, 1977).

Schauf și Davis (1974), utilizînd simularea pe computer, au stabilit că în fibrele demielinizate, odată cu creșterea perioadei refractare absolute, apare și o scădere a amplitudinii și a vitezei potențialului de acțiune în timpul perioadei refractare relative. Astfel, ambele modificări operează o limitare a frecvenței celei mai ridicate a impulsurilor pe care le poate conduce fibra demielinizată. În fibra total demielinizantă, blocarea conducerii apare din cauza neconcordanței impedanțelor între zona normal mielinizată și cea demielinizată chiar la locul demielinizării.

Deficitul poate fi testat prin examinarea frecvenței critice de fuziune. Parsons și Miller (1957) (cit. de Halliday și McDonald, 1977) au găsit la 20 de bolnavi o reducere a acestei frecvențe (29,7 Hz, față de 40 Hz în lotul-martor). Milner (1974) studiază potențialul evocat vizual la *flicker* și semnalează anomalii în răspunsurile la frecvențe medii și ridicate. Aceeași scădere a frecvenței de transmitere a sti-

mulilor există și pentru transmiterea senzitivă (Sclabassi, 1974 — cit. de Halliday și McDonald).

Creșterea sensibilității fibrelor demielinizate la variații ale temperaturii este o altă caracteristică a lor. Modificarea temperaturii se reflectă în special asupra capacității de a conduce impulsuri repetitive frecvente și asupra blocării conducerii (Schauf și Davis, 1974). Ea este cu atât mai manifestă, cu cât valoarea factorului de siguranță tinde spre 1.

Există o relație între temperatura la care transmisia impulsului nu se mai face și gradul demielinizării. Temperatura de blocare scade pe măsură ce demielinizarea este mai intensă. Astfel o reducere a grosimii tecii de mielină la $1/4$ coboară mult temperatura de blocare a conducerii, care poate ajunge la sub 20° . Se poate deduce că la niveluri intense de demielinizare, temperatura corpului devine mai ridicată decât cea la care se produce blocarea pentru fibrele sever demielinizate. Orice creștere a temperaturii poate antrena blocarea transmisiei în alte fibre, pentru care această temperatură este critică.

Imposibilitatea transmisiei este corelată și cu concentrația electrolitilor. S-a demonstrat că, pentru nervul periferic lezat, blocajul conducerii este suprimat prin scăderea concentrației ionilor de calciu din mediu (Davis, 1970), depleția de calciu coborând pragul de excitație a axonilor. O scădere de peste 60% a concentrației ionilor de calciu ridică atât viteza de conducere (cu 40—50%), cât și temperatura critică (cu peste 20%) în fibrele demielinizate.

Deficitele neurologice sînt desigur esențial corelate cu imposibilitatea conducerii impulsului și secundar cu reducerea vitezei și frecvenței impulsurilor.

Forme clinice. Merritt a definit foarte concis diversitatea simptomatologică din SM: ea poate exprima lezarea oricărei componente a nevraxului, de la rădăcinile rahidiene pînă la cortexul cerebral. Multiplicitatea și caracterul atât de particular al evoluției în timp a semnelor și simptomelor ar preveni descrierea unei forme „clasice”. Deși siguranța majorității bolnavilor au triada Charcot (tremor intențional, nistagmus, vorbire scandată) la un moment al evoluției și mai rar la debut.

Este obișnuită descrierea de forme clinice ale SM pe baza segmentului nevraxial care pare cel mai afectat. Reținînd că această delimitare se referă, mai ales, la perioada de început a bolii, vom păstra clasificarea lui Merritt (1963).

Forma medulară. Forma medulară a SM este probabil cea mai frecventă, asociînd semne de lezare a cordoanelor posterioare și laterale, care predomină și produc eventual invalidarea bolnavului, cu semne extramedulare mai discrete (nistagmus, tremor cerebelos, diplopie, decolorare papilară etc.). Deși existența numai de leziuni medulare nu este admisă (Carter și colab., 1950), se cunosc bolnavi cu SM ale căror semne clinice se restrîng numai la cele acceptate ca medulare. Aparent, această lipsă a diseminării spațiale ar exclude bolnavii din această categorie; introducerea examenului imunoglobulinelor din LRC, a potențialelor evocate vizual ar permite însă încadrarea în SM din timpul vieții (Bynke și colab., 1977).

mulilor există și pentru transmiterea senzitivă (Sclabassi, 1974 — cit. de Halliday și McDonald).

Creșterea sensibilității fibrelor demielinizate la variații ale temperaturii este o altă caracteristică a lor. Modificarea temperaturii se reflectă în special asupra capacității de a conduce impulsuri repetitive frecvente și asupra blocării conducerii (Schauf și Davis, 1974). Ea este cu atât mai manifestă, cu cât valoarea factorului de siguranță tinde spre 1.

Există o relație între temperatura la care transmisia impulsului nu se mai face și gradul demielinizării. Temperatura de blocare scade pe măsură ce demielinizarea este mai intensă. Astfel o reducere a grosimii tecii de mielină la $1/4$ coboară mult temperatura de blocare a conducerii, care poate ajunge la sub 20° . Se poate deduce că la niveluri intense de demielinizare, temperatura corpului devine mai ridicată decât cea la care se produce blocarea pentru fibrele sever demielinizate. Orice creștere a temperaturii poate antrena blocarea transmisiei în alte fibre, pentru care această temperatură este critică.

Imposibilitatea transmisiei este corelată și cu concentrația electrolitilor. S-a demonstrat că, pentru nervul periferic lezat, blocajul conducerii este suprimat prin scăderea concentrației ionilor de calciu din mediu (Davis, 1970), depleția de calciu coborînd pragul de excitație a axonilor. O scădere de peste 60% a concentrației ionilor de calciu ridică atât viteza de conducere (cu 40—50%), cât și temperatura critică (cu peste 20%) în fibrele demielinizate.

Deficitele neurologice sînt desigur esențial corelate cu imposibilitatea conducerii impulsului și secundar cu reducerea vitezei și frecvenței impulsurilor.

Forme clinice. Merritt a definit foarte concis diversitatea simptomatologică din SM: ea poate exprima lezarea oricărei componente a nevraxului, de la rădăcinile rahidiene pînă la cortexul cerebral. Multiplicitatea și caracterul atât de particular al evoluției în timp a semnelor și simptomelor ar preveni descrierea unei forme „clasice”. Desigur că majoritatea bolnavilor au triada Charcot (tremor intențional, nistagmus, vorbire scandată) la un moment al evoluției și mai rar la debut.

Este obișnuită descrierea de forme clinice ale SM pe baza segmentului nevraxial care pare cel mai afectat. Reținînd că această delimitare se referă, mai ales, la perioada de început a bolii, vom păstra clasificarea lui Merritt (1963).

Forma medulară. Forma medulară a SM este probabil cea mai frecventă, asociînd semne de lezare a cordoanelor posterioare și laterale, care predomină și produc eventual invalidarea bolnavului, cu semne extramedulare mai discrete (nistagmus, tremor cerebelos, diplopie, decolorare papilară etc.). Deși existența numai de leziuni medulare nu este admisă (Carter și colab., 1950), se cunosc bolnavi cu SM ale căror semne clinice se restrîng numai la cele acceptate ca medulare. Aparent, această lipsă a diseminării spațiale ar exclude bolnavii din această categorie; introducerea examenului imunoglobulinelor din LRC, a potențialelor evocate vizual ar permite însă încadrarea în SM din timpul vieții (Bynke și colab., 1977).

Forma medulară „pură” a fost găsită de Poser și colab. (1978) la 9% din 1 271 de bolnavi cu SM. S-ar deosebi printr-un debut mai tardiv (35,4 ani), prin frecvența mai mare la femei (raport 2,2/1), evoluția progresivă mai frecventă (36% — față de 17% în restul lotului). Diferența în ceea ce privește repartitia pe sexe a formei medulare „pure” a fost consemnată și de Shibasaki și Kuroiwa (1976).

Nu sînt însă diferențe de pronostic, după opinia lui Poser și colab. (1978). În cadrul formelor medulare, au fost particularizate: forma pseudotabetică, forma amiotrofică, paraplegică, Brown-Séquard, forma dureroasă, sacrată etc., denumirea semnificînd dominantă simptomatologică.

Forma de trunchi cerebral și cerebel. Este forma caracterizată prin triada lui Charcot. Semnele de disfuncție cerebeloasă și/sau ale nervilor cranieni se asociază în proporții variabile. Frecvența semnelor cerebeloase și de trunchi cerebral ajunge la bolnavii cronici la 72,3% (Poser și Hauptvogel, 1973), la debut fiind între 14% (Kahane și colab., 1973) și 30% (McAlpine, 1965).

S-au izolat unele forme cerebeloase, vestibulare, algice (nevralgie de trigemen sau, absolut excepțional, de glosfaringian). Oppenheim a insistat asupra formei „oscilante”, în care bolnavul în ortostațiune este animat de tremor al capului și trunchiului, accentuat de tendința de a merge.

Ca și pentru forma medulară, asocierea semnelor de lezare a căii optice este frecventă.

Forma cerebrală. Debutul prin simptome psihice este, așa cum am amintit anterior, neobișnuit. În stadii tardive ale bolii, mulți pot avea manifestări psihice majore, inclusiv demență, care să fie pe primul plan al tabloului clinic.

Mai pot fi prezente crize convulsive, focale sau generalizate.

Forme evolutive ale SM. Formele evolutive ale SM pot fi clasificate astfel (modificat după Marburg):

- a) *forma acută, malignă*, cu deces în primii ani ai bolii;
- b) *forma tipică*, remitentă cel puțin pentru o perioadă mai lungă;
- c) *forma progresivă*, de la debut;
- d) *forma benignă*;
- e) *forma frustă*.

Forma acută este întîlnită la 1,5% din bolnavii observați de Bonduelle și Albaranes (1962) și apreciată la 5% de McAlpine (1961).

În *forma tipică* se încadrează 89,5% din bolnavii aceluiași studiu și între 85 și 90% din materialul prezentat de Andersen și colab. (1974) sau 86% din cazuri din seria lui Poser și Hauptvogel.

Proporția celor care evoluează insidios, progresiv, de la debut, ar fi diferită, și anume de 9% (Bonduelle și Albaranes), 14% (Poser și Hauptvogel), 10—15% (Andersen).

Forma benignă a SM a fost comentată, printre alții, de Charcot, Pierre Marie, Brain. McAlpine (1964) consideră că pot fi incluși bolnavii care, după o urmărire îndelungată, nu au o restricție a activității, deși pot prezenta semne obiective. Frecvența ar fi de aproximativ 2%.

Din studiul cvasiprospectiv al lui McAlpine (1959—1968) a reieșit că aproximativ 20% din bolnavi își păstrează activitatea integral,

după o durată medie a bolii de 22 de ani. În ceea ce privește simptomele inițiale, s-a notat o incidență ridicată a paresteziilor (la 50%) și a neuropatiei optice (36% — la 20% fiind semn izolat). La acești bolnavi, frecvența puseurilor a fost maximă în primii doi ani (0,7—0,6 pe an), în următorii opt ani de 0,2, după care a scăzut din nou.

Forma frustă include bolnavi la care semnele neurologice minime nu permit stabilirea diagnosticului în timpul vieții sau la care diagnosticul de scleroză multiplă nu a fost suspectat niciodată, fiind o descoperire necropsică. Datele lui Georgi (1961), ale lui Mackay și Hirano (1967) indică o frecvență de 18% a formei fruste.

Prezența formelor benigne și fruste ridică din nou problema contrastului între aspectul bolii și leziunile anatomice (Fog și colab., 1972; Ghatak și colab., 1974; Vuia, 1977), fiind explicabilă — după cum sugerează Vuia — prin apariția unei fibroze adventiceale perivascularare intense, placa apărînd complet cicatrizată.

Cu excepția formei acute, maligne, perioada de supraveghere necesară includerii în celelalte forme se extinde pe cel puțin 5 ani.

Diagnostic. Diagnosticul SM este de regulă, în prezent, un diagnostic clinic. Indiferent de setul de criterii, el se bazează în esență pe obiectivarea a cel puțin două sedii lezionale distincte în substanța albă a nevraxului, în contextul unui istoric compatibil și al absenței unei alternative diagnostice preferabile.

Criteriile clinice pentru diagnosticul SM utilizate mai frecvent sînt cele stabilite de Allison și Millar (1954), Schumacher și colab. (1965), McDonald și Halliday (1977).

Criteriile lui Allison și Millar (1954):

A. SM probabilă

1) Semne obiective explicabile numai prin cel puțin două leziuni intranevraxiale.

2) Istoric care să releve o tendință la remisiune, sugerînd cel puțin două puseuri sau exacerbări.

B. SM latentă probabilă

Bolnavii din acest grup au un istoric de simptome tranzitorii, asociate cu debutul afecțiunii (diplopie, vertij, parestezii, deficit motor etc.), cu incapacitate redusă sau absentă. Absența unor semne certe de boală neurologică și a unor date adecvate SM în istoric exclude bolnavii din această categorie.

Se deosebește deci de categoria de mai sus, în esență, prin păstrarea capacității, indiferent de durata bolii.

C. SM posibilă

1. Examenul obiectiv demonstrează semne de lezare a substanței albe.

2. Nu sînt suficiente argumente pentru multiplicitatea spațială a leziunilor.

3. Evoluția temporală fără tendință la remisiune, fiind mai degrabă progresivă.

4. Simptomatologia nu este adecvat explicată prin altă boală.

Criteriile lui Schumacher și colab. (1965):

1. Existența unor modificări neurologice obiective, consecință a disfuncției sistemului nervos central.

2. Anamneza sau examenul obiectiv să illustreze lezarea a două sau mai multe componente ale SNC.

3. Semnele neurologice să reflecte predominant lezarea substanței albe.

4. Afectarea nevraxului să se desfășoare în timp astfel:

a) două sau mai multe episoade de agravare — fiecare cu durată de cel puțin 24 de ore —, separate de o perioadă de o lună sau mai mult, sau

b) evoluție progresivă de cel puțin șase luni.

5. Simptomatologia să nu fie explicabilă mai bine prin altă boală, decizie care trebuie să fie luată de un neurolog competent.

La aceste criterii, se adaugă (6) cel al vârstei de debut, care trebuie să fie între 10 și 50 de ani.

Îndeplinirea primelor cinci criterii justifică diagnosticul de SM. Pentru cei care nu le satisfac, diagnosticul rămâne de SM posibilă.

După cum rezultă din criteriile enunțate, diagnosticul nu poate fi cert la primul puseu, indiferent de diseminarea lezională (Kurtzke, 1970).

Criteriile lui McDonald și Halliday (1977):

A. *SM confirmată* — diagnosticul este stabilit și necropsic.

B. *SM sigură clinic*

1. Istoric cu cel puțin două episoade de remisiune și recădere.

2. Leziuni evidente la cel puțin două niveluri distincte ale SNC (leziunile optice bilaterale contează ca o singură localizare).

3. Predominanța leziunilor în substanță albă.

4. Evoluție de cel puțin 1 an.

5. Vârsta între 10 și 50 de ani.

6. Cea mai adecvată explicație a simptomatologiei.

C. *SM probabilă, la început sau latentă*

1. Un singur episod sugestiv de SM.

2. Evidența a cel puțin două leziuni distincte ale SNC.

Nu se includ encefalomielite diseminată acută și mielita transversă sau (a) evoluția cu remisiuni și recăderi și (b) evidența unei singure leziuni nevraxiale.

D. *SM probabilă, progresivă*

1. Istoric de parapareză progresivă.

2. Evidența altor leziuni în nevrax.

3. Alte cauze sînt excluse.

E. *Suspecte*

1. Un singur episod evocator de SM, dar fără semne de leziune, sau cu o singură leziune, sau

2. Neuropatie optică recurentă, cu un episod adițional care nu afectează nervii optici; nu există alte semne obiective, cu excepția celor de neuropatie optică.

Dificultatea introducerii în practica curentă a unor teste, cum ar fi dozarea IgG din lichidul cefalorahidian, a determinat renunțarea (deocamdată) la asocierea unui semn de laborator, la cele clinice (Gilland, 1965).

A. Teste neurofiziologice în diagnosticul SM. Existența unor leziuni subclinice — demonstrată frecvent anatomopato-

logic — a determinat introducerea în studiul SM a unor tehnici diverse de neurofiziologie, în scopul de a aprecia eventuala integritate a unor căi anatomice.

a) *Potențiale vizuale evocate.* Halliday (1972) a demonstrat că latența între proiectarea unui stimul luminos pe retină și culegerea potențialului evocat occipital este aproximativ aceeași de la un individ la altul și aproape aceeași pentru ambii ochi. Răspunsul evocat prin metoda utilizată de Halliday este dominat de o undă amplă, pozitivă, cu o latență de aproximativ 100 msec. Prima undă a potențialului evocat vizual are o latență în medie de 40 msec.

Studierea acestor potențiale în neuropatia optică acută a arătat o prelungire remarcabilă a latenței (Halliday, 1972; Asselman și colab., 1975), vârful undei pozitive majore fiind întârziat la peste 90% din bolnavi. Urmărind evoluția bolnavilor, se constată că latența crescută pare permanentă pentru marea majoritate a lor, chiar și atunci când nu se constată modificări ale papilei optice sau defecte de câmp vizual. În experiența lui Halliday și McDonald, sub 1% din bolnavi înregistrează o revenire la latența normală. Aceste rezultate au condus la cercetarea potențialelor vizuale evocate la bolnavi cu SM, fără antecedente de neuropatie optică sau decolorare (paloare) a papilei. S-a constatat la un număr foarte mare de bolnavi cu papilă de aspect normal (21 din 23) sau fără istoric de neuropatie optică (25 din 27) o creștere a latenței. De remarcat faptul că din 14 bolnavi care nu aveau nici istoric și nici modificări ale papilei, 12 aveau totuși un răspuns evocat întârziat (Halliday și McDonald).

Rezultate asemănătoare au mai fost comunicate de Asselman și colab. (1975), Paty și colab. (1976), Zeese (1977).

Este deci certificată astfel existența unor leziuni ale căilor optice, care nu se exteriorizează clinic, existență amplu confirmată anterior de datele de anatomie patologică. O altă concluzie cu valoare practică deosebită este aceea de a investiga posibilitatea unor leziuni latente clinic la bolnavi care aparent nu au decît un singur nivel lezional.

b) *Potențiale auditive evocate.* O incidență ridicată a modificărilor componentelor de trunchi cerebral ale potențialelor auditive evocate a fost relatată recent de Starr și Achon (1975) și de Robinson și Rudge (1975). Pe un lot de 88 de bolnavi, ei au observat că 38% prezentau modificări ale amplitudinii, 46% o creștere a latenței și 16% ambele defecte.

De reținut că din 35 de bolnavi fără semne clinice de trunchi cerebral, 60% aveau anomalii ale potențialelor auditive evocate. Chiappa și Norwood (1977), Gilroy și Lynn (1977) găsesc alterări ale morfologiei și latenței potențialelor, la 40% din bolnavi, aspectul sugerînd uneori prezența mai multor leziuni în trunchiul cerebral.

c) *Potențiale senzitive evocate.* Stimularea supramaximală a unor nervi (median, tibial posterior) evocă potențiale medulare, care pot fi culese prin electrozi plasați subarahnoidian. Prin utilizarea electro-medulogramei evocate, s-au putut evidenția anomalii (absența răspunsului, reducerea amplitudinii, creșterea latenței) la o serie de bolnavi de SM, dintre care o parte nu aveau semne clinice de leziune medulară (Ertekin, 1978). Dacă se stimulează cu frecvențe variabile, în timp

ce la normal pot fi urmărite frecvențe pînă la 100 Hz, în SM capacitatea de a răspunde la frecvențe mai ridicate se pierde, corespunzător cu severitatea afectării clinice.

d) *Reflexul de clipire* (Kimura, 1975). Înregistrarea reflexului de clipire, prin culegerea cu electrozi de suprafață din orbicularul ochiului după stimularea nervului supraorbital, arată o întârziere a răspunsului la foarte mulți bolnavi cu SM; la peste 50% lipsesc semnele clinice de leziune pontină.

e) *Frecvența critică de fuziune* (numărul minim de iluminări pe secundă prin care un stimul luminos discontinuu produce o senzație vizuală continuă). Prin utilizarea acestei tehnici de perimetrie statică, se constată la mulți bolnavi scăderea frecvenței critice de fuziune. Media unui lot de 20 de bolnavi cu SM a fost de 29,7 Hz, față de 40 Hz, care reprezintă normalul pentru vîrsta de 30—40 de ani. Combinarea stimulării luminoase repetitive cu derivarea potențialului evocat a demonstrat modificări în răspunsurile la stimularea cu frecvențe medii și ridicate (Milner, 1977).

Interpretarea rezultatelor răspunsurilor evocate. Se afirmă că prelungirea latenței, fără o modificare a morfologiei potențialului evocat, ar sugera SM, perturbarea morfologiei — cu sau fără mărirea latenței — fiind frecventă în leziuni compresive sau ischemice.

Trebuie considerat însă contextul în care se face interpretarea, în cazul SM scopul principal fiind cel de evidențiere a unor leziuni multiple neexteriorizate clinic.

B. Examenul lichidului cefalorahidian. Examenul lichidului cefalorahidian este indicat la bolnavii fără un diagnostic clinic cert. Posibilitatea accentuării unui puseu demielinizant activ, relatată uneori, nu pare să depășească pe cea prin șansă, în timp ce informațiile oferite pot fi singurele semnificative dintre examenele de laborator pentru SM.

După Tourtellotte (1970), următoarele date ar pleda pentru SM:

a) citorahie normală (<5 celule/mm³) — cu formulă celulară nemodificată;

b) proteinorahie normală;

c) creșterea semnificativă a IgG;

d) absența microorganismelor;

e) absența modificărilor de presiune, ale glucozei sau ale clorurilor.

Celulele în LCR. Studii concordante (Abb și Schaltenbrand, Locoge și Cummings, Tourtellotte) stabilesc că numărul de celule este normal sau există o ușoară pleiocitoză. Numai 10% din bolnavi au peste 25 de elemente/mm³. Pleiocitoza este asigurată de limfocite. Unii bolnavi au și celule plasmatică (Bischoff, 1964; Thompson, 1977). Tendința la pleiocitoză sau „pozitivarea” unui LCR negativat sub tratament ar anunța o recădere clinică (Sigwald și colab., 1973).

Procentajul limfocitelor T ar fi mai mare în LCR decît în sângele periferic (Sandberg-Wollheim și Turesson, 1975).

Proteinorahia. Se consideră că proteinorahia este normală sau ușor mărită. După Locoge și Cummings (1958), 51% din bolnavi au

sub 40 mg/100 ml și 96% sub 100 mg/100 ml. Lumsden (1972) consideră că, indiferent de stadiul sau de severitatea bolii, aproximativ jumătate din numărul bolnavilor au o proteinorahie ceva mai ridicată decât cea normală.

Globulinele în LCR. Unele teste calitative sînt orientative pentru creșterea globulinelor în LCR, așa cum sînt cele de precipitare (Nonne-Apelt, Pandy). Mai sensibilă pentru creșterea gamma-globulinelor este reacția cu aur coloidal (Lange), un rezultat pozitiv asociat cu o reacție Wassermann negativă în LCR fiind orientativ pentru SM. Atît reacția Lange, cît și alte reacții coloidale propuse nu mai sînt indicate dacă se efectuează examenul electroforetic al LCR.

Electroforeza proteinelor LCR. Kabat și colab. (1942—1948—1950 cit. de Lumsden, 1972) au atras atenția asupra celei mai importante modificări lichidiene în SM: creșterea disproporționată a gamma-globulinelor în contrast cu proteinorahia foarte ușor ridicată. 83% din bolnavii cu SM aveau o proporție de peste 13% gamma-globuline din proteinele totale, valoarea normală fiind considerată 9—10%.

Redăm, după Lumsden (1972), un tabel comparativ al valorilor normale ale proteinelor serice și lichidiene.

TABELUL VI

Valorile proteinelor serice și în LCR

Proteine totale	Albumină	Globuline			
		α	α_2	β	γ
Ser 7,25 g/100 ml	56,0%	7,2%	8,8%	13,1%	14,7%
LCR 0,03 g/100 ml*	59,5%	5,7%	7,0%	13,0%	9,4%

* Au fost omise prealbumina și fracțiunile „tau”.

Rezultatele lui Kabat și colab. au fost amplu confirmate, dar deocamdată nu poate fi precizat momentul augmentării gamma-globulinelor, nici dacă aceasta este anterioară evidențierii clinice a bolii.

Așa cum se observă din tabelul VI, deși concentrația proteinelor în LCR este de peste 200 de ori mai redusă decât în ser, categoriile de proteine comune serului și LCR sînt în proporții asemănătoare, cu excepția gamma-globulinelor, proteinele LCR fiind derivate din sînge. Echilibrul dintre proteinele serice și LCR este realizat prin efectul unor variabile:

- variații în concentrația proteinelor serice;
- modificări selective ale permeabilității barierei hematoencefalice;
- proveniența locală a unor proteine (proteinele autohtone);
- pierderea locală de proteine, prin denaturare sau distrugere enzimatică.

Lipsa unor modificări semnificative ale proteinelor serice sau ale permeabilității barierei sînge/creier este stabilită în SM. Aceasta sugerează originea locală a diferențelor în concentrația și procentajul gamma-globulinelor.

Profilul „gamma-globulinic“ (Laterre), în care se înscrie și SM, se caracterizează prin:

a) creșterea selectivă a gamma-globulinelor, cu proteinorahie normală;

b) prezența unei pluralități de benzi distincte în zona gamma.

Prezența benzilor multiple de gamma-globuline a fost definită ca oligoclonalitate, indicându-se că proveniența serică a benzilor este improbabilă, orice creștere în permeabilitatea barierei hematoencefalice permițând trecerea în LCR a unui spectru continuu de gamma-globuline de diferite mărimi moleculare, corespunzător celui seric.

Lowenthal (1964) descrie modificări deosebite ale gamma-globulinelor în SM: sînt crescute aproape toate fracțiunile normale și, în plus, apar gamma-globuline care au migrarea electroforetică lentă (benzile γ_4 — γ_7 , absente din LCR normal).

S-a sugerat că acest profil caracteristic al proteinelor LCR este rezultatul asocierii gamma-globulinelor derivate din ser cu imunoglobulinele sintetizate local.

Introducerea imunoelectroforezei a confirmat producerea locală a unor globuline (Tourtellotte și colab., 1964; Hartley și colab., 1966; Bauer și Gotsleben, 1969; Tourtellotte și colab., 1971). În plus, s-au identificat clasele de imunoglobuline din fracțiunea gamma-globulinelor, cea mai mare parte fiind IgG. Rezultatele referitoare la celelalte imunoglobuline — IgA, IgM, IgD — sînt variabile (Schneck și Claman, 1969; Riddoch și Thompson, 1970), nefiind utile pentru diagnostic.

Determinarea cantitativă a IgG este efectuată în special prin imunodifuzie radială Mancini, fiind preferată redarea IgG ca procent din proteinele totale.

Thompson (1977) considera proporția normală de IgG ca fiind $\leq 12\%$ din proteinorahia totală. Asocierea celor două semne fundamentale — benzi oligoclonale și creșterea procentuală a γ -globulinelor (IgG) — este foarte valoroasă pentru diagnosticul SM; benzi oligoclonale de γ -globuline sînt întîlnite la 95% din bolnavii cu SM (Link și Müller, 1971), iar hipergammaglobulinorahia este o regulă după Castaigne și colab. (1972).

Trebuie specificată existența caracterului oligoclonal al γ -globulinelor și în alte boli inflamatorii sau infecțioase ale SN: panencefalită sclerozantă subacută, neurolues, meningoencefalite, toxoplasmoză, sindrom Guillan-Barré.

Structura moleculară a IgG în LCR a fost investigată în special de Link. S-au evidențiat modificări ale raportului Kappa/lambda în lanțurile ușoare ale IgG. Creșterea acestui raport (normal=1,1) este prezentă atît în puseu, cît și în faza de remisie, nefiind întîlnită în alte boli infecțioase ale SNC (Olsson și Link, 1973).

Sinteza intranevraxială a imunoglobulinelor. Se afirmă că între 32 și 64% din IgG nu provin din ser (Cutler și colab., 1970), ceea ce permite presupunerea unor arii multifocale de sinteză a IgG în nevraxul bolnavilor cu SM (Simpson, 1969; Tourtellotte, 1972). Sinteza de imunoglobuline de către limfocitele din LCR a fost apreciată ca foarte redusă (sub 0,1% din cele 16 mg IgG sintetizate zilnic în SM) (Cohen și

Banister, 1967), fiind mai mare în perioada puseului (Sandberg-Wollheim, 1975). Sinteza de IgG scade sub corticoterapie.

Alte teste. Herndon și Johnson (1970) au comunicat detectarea unor fragmente de mielină în LCR. Recent, Cohen și colab. găsesc proteina bazică în LCR, sugerînd ca indicator al demielinizării active cantitatea de proteină bazică.

Globulinele complementului sînt crescute în puseuri (Olsson și Link, 1973).

Mielinotoxicitatea LCR neconcentrat a fost demonstrată pe un model *in vivo* de Tabira și colab. (1977), care conchid că leziunile se resîng la mielina centrală, componenta cea mai toxică fiind fracțiunea IgG.

Investigarea activității enzimactice în LCR nu a contribuit la elaborarea unui test diagnostic, fiind consemnate însă unele creșteri ale activității proteinazelor acide și neutre (Hallpike și Adams, 1970; Riekinen și colab., 1970). Schițarea unui profil lipidic (Tourtellotte și Haerer, 1969), caracterizat prin scăderea fosfolipidelor, creșterea cefalinelor, a cerebrozidelor, colesterolului liber și lipidelor totale, nu s-a impus în practică din cauza multiplelor dificultăți tehnice.

C. Examenul sîngelui. Hematiile. Creșterea diametrului eritrocitelor a fost semnalată de Plum și Fog (1959), fiind atribuită carenței în vitamina B₁₂ sau în acid folic. Scăderea folatului seric în SM a fost afirmată (Prineas, 1968). Semnele piramidale ar fi mai frecvente la bolnavii cu deficit de acid folic (Reynolds și colab., 1973). În exacerbare, fragilitatea osmotică a hematiilor ar fi mărită (Laszlo, 1964).

Trombocitele. S-a descris o tendință la scădere a trombocitelor în perioadele evolutive ale bolii. În puseu, crește adezivitatea plachetară (Nathanson și Savitsky, 1952), posibil prin afectarea sintezei prostaglandinelor (Srivastava și colab., 1975).

De remarcat că adezivitatea trombocitelor crește în prezența factorului encefalitogenic sau a antigenului rujeolic (Panelius și colab., 1970).

Limfocitele. Limfocitele bolnavilor cu SM prezintă fenomenul de rozetă aderînd la celulele epiteliale umane infectate persistent cu virusul rujeolos. Aderența este absentă în lotul de control (Levy și colab., 1975). Offner și colab. (1977) investighează fenomenul rozetei în prezența celulelor epiteliale umane HEP-2 infectate cu virus rujeolos tulpina Edmonston. Procentajul de formare a rozetei este semnificativ mai mare în SM, decît în alte boli neurologice sau la martori sănătoși, dar fenomenul nu este specific SM. Pe de altă parte, efectuarea testului Levy este foarte complicată.

Leucocitele polimorfonucleare. Activitatea proteinazei neutre leucocitare este semnificativ mai mare în puseul de SM (Cuzner, 1976).

Trouillas și colab. (1976) au investigat, printre alții, sistemul complementului în SM. Printre rezultate, la 29,5% din bolnavi există o hipocomplementemie, obiectivată prin scăderea factorului C₃, ca și a factorului properdinic B. Sub corticoterapie, valorile au tendință la normalizare, pentru a redescinde la oprirea tratamentului.

Hipocomplementemia poate fi pusă în legătură cu factorii demielinizanți umorali, complement-dependenți, fiind expresia consumpției unor componente în reacții imune.

Proteinele serice. Se acceptă că nu sînt modificări semnificative ale proteinogramei la bolnavii cu SM, care să faciliteze diagnosticul.

În puseuri s-au descris unele creșteri ale fracțiunilor alfa și gamma. Creșteri ale haptoglobinelor și ale mucoproteinelor serice au fost uneori relatate (Bauer, 1969).

Histaminopexia — capacitatea globulinelor serice de a lega histamina, capacitate frecvent modificată în bolile alergice — este alterată în special la cei în exacerbare recentă.

Lipidele serice. Teoriile patogenice ale lui Brickner și Swank au contribuit la amploarea investigațiilor în acest domeniu. Rezultatele sînt însă contradictorii. Astfel acidul linoleic liber și esterul său cu colesterolul sînt net scăzuți în ser, după datele lui Baker și colab. (1966), Berlin (1971), Vymazal și Tichy (1973), în timp ce procentaje normale sînt relevate de Shukla și Clausen (1978).

Glucidele. Nu sînt cunoscute modificări constante ale acestora în SM (McArdle și colab., 1960).

D. Alte investigații. Se consideră că modificări nespecifice ale EEG sînt destul de frecvente, indiferent dacă bolnavul are sau nu semne psihice. Prezența tulburărilor psihice nu este acompaniată constant de modificări ale traseelor (Ashworth și Emery, 1963).

Scintigrafia cerebrală relevă uneori zone de hiperactivitate, pasagere în SM (Bauer, 1969, Gize și Nishkin, 1970). Antunes și colab. (1976) găsesc modificări de hipercaptare a traserului la 1,8% din bolnavi.

Tomografia axială computerizată, inițiată de Cala și Mastaglia (1976), Aita și colab. (1977), ar putea obiectiva leziunile demielinizante din creier și nervii optici, ca și evoluția lor temporo-spațială.

Diagnostic diferențial. Diagnosticul sclerozei multiple presupune respectarea unor criterii esențiale: (a) multiplicitatea leziunilor și (b) caracterul evolutiv în puseuri, mai rar progresiv, al simptomatologiei.

Accentuăm asupra importanței anamnezei, atît pentru descoperirea unor episoade fugace, distanțate adesea de o lungă perioadă de simptomatologie actuală, cît și pentru investigarea unei posibile incidențe familiale. Este cunoscută existența unor semne pledante pentru SM, cît și a unora care sugerează ca mai probabil alt diagnostic. Din prima categorie pot fi enumerate asocierea semnelor piramidale, cerebeloase, de cordoane posterioare, trunchi cerebral cu cele de neuropatie optică: oftalmoplegia internucleară — la tineri și în special cînd este bilaterală —, exacerbarea simptomelor la hipertermie.

Sînt foarte rar întîlnite sau contestate unele semne și simptome:

- a) în cazul unei evoluții recente — amiotrofii localizate, semne extrapiramidale, crize convulsive, tulburări grave de conștiință, demență;
- b) surditate, afazie, fasciculații extinse, nistagmus retractor (Șofletea, 1968). Amintim afirmația lui Oppenheim că în cazurile atipice nu există nici un semn tipic pentru scleroza multiplă.

Diagnosticul diferențial poate fi abordat, urmînd principalele forme ale SM.

Forma medulară a SM. Forma medulară a SM a furnizat probabil cele mai frecvente diagnostice eronate. Existența unei simptomatologii exclusiv medulare impune diferențierea de:

1. *Compresiunile medulare.* Sindromul de compresiune medulară are în general un debut progresiv și o evoluție lentă, cu apariția durerilor radiculare sau a rahialgiilor. O evoluție în puseuri poate fi întâlnită uneori și în tumori intramedulare.

Un sindrom Brown-Séquard parțial poate fi întâlnit atât în SM, cât și în compresiunile medulare; în prima boală constituirea sindromului este mai rapidă. Sînt absolut necesare pentru precizare examenul LCR, inclusiv determinarea gamma-globulinei și manometria; de asemenea, radiografiile coloanei vertebrale și ale joncțiunii cranio-rahidiene. În practică, restringerea simptomatologiei la o parapareză spastică progresivă pe o perioadă mai lungă impune repetarea investigațiilor și, eventual, mielografia.

2. *Mielopatiile cronice de etiologie neprecizată.* Introducerea răspunsurilor vizuale evocate, a electroforezei LCR și un examen oftalmologic minuțios (inclusiv perimetrie pentru culori) au permis diagnosticarea unui număr mare de cazuri de SM la bolnavi care nu aveau simptomatologie extramedulară (Bynke și colab., 1977; Link și colab., 1976).

3. *Mielopatia asociată spondilozei cervicale.* După McAlpine (1955) principalele diferențe sînt:

- a) debutul mai devreme în SM medulară (42 de ani) față de mielopatia cervicală (51 de ani);
- b) hemipareza lent-progresivă nu a fost întâlnită în mielopatie;
- c) nu au fost remisii în mielopatie;
- d) tulburările sfincteriene urinare apar mai precoce în SM;
- e) atrofia localizată și fasciculațiile sînt frecvente în mielopatia cervicală.

O dificultate este reprezentată de asocierea SM cu spondiloza cervicală.

Mielita transversă poate apărea la un bolnav cunoscut cu SM. Ca manifestare de debut a SM este foarte rară.

4. *Scleroze medulare combinate.* În anemia pernicioasă Addison-Biermer pot apărea semne de lezare a cordoanelor posterioare și fasciculelor piramidale, a nervilor periferici și nervului optic. Deficitul de vitamină B₁₂ mai poate fi întâlnit și în gastrectomii totale, mai ales pentru neoplasm gastric, carența dietetică cronică, sindromul de malabsorbție intestinală.

Paresteziile membrelor inferioare, tulburările sensibilității profunde, prezența ataxiei și a semnelor Babinski, în special la un bolnav mai tânăr (vîrsta debutului pentru anemia pernicioasă este de obicei după 45 de ani), uneori neuropatia optică bilaterală sau tulburările psihice constituie un tablou clinic apropiat de al SM. Se notează raritatea semnelor sfincteriene în scleroza combinată.

Investigațiile paraclinice includ: examenul hematologic, inclusiv al măduvei osoase, examenul secreției acidului clorhidric, testul Schilling.

5. *Sifilisul terțiar spinal.* Parapareza Erb (meningomielită cronică sifilitică) evoluează progresiv, cu spasticitate și tulburări sfincteriene

și genezice. Simptomatologia apare la 10—15 ani după primo-infecție, asociată excepțional cu o nevrită optică.

Antecedentele și examenul LCR facilitează diagnosticul. Parapareză spastică poate apărea tardiv și în cursul evoluției unei pahileptomeningite, localizată cel mai frecvent cervical (Charcot-Joffroy), în care apar amiotrofii Aran-Duchenne și tulburări de sensibilitate, în special stereoaestezie.

Cazurile de SM cu abolirea reflexelor miotatice și cu alte semne de lezare a cordoanelor posterioare (pseudotabetice) fac necesar și diagnosticul diferențial cu tabesul.

6. *Malformațiile vasculare medulare* ridică probleme de diagnostic atunci când simptomatologia este toracală sau lombară, sedii de predicție și pentru malformațiile arterio-venoase ale măduvei.

Debutul de obicei în copilărie, uneori prin hemoragie subarahnoidiană, durerea radiculară, instalarea rapidă a unei paraplegii cu hipotonie și tulburări globale de sensibilitate și sfincteriene sînt urmate, după depășirea fazei de șoc spinal, de o remisiune.

Repetarea atacului poate lăsa o infirmitate durabilă.

Examenul LCR arată frecvent hiperproteinoză, cu xantocromie.

7. *Scleroza laterală amiotrofică*. Diagnosticul diferențial este impus la bolnavi de vîrstă mijlocie, la care o parapareză spastică lent-progresivă se asociază cu amiotrofii ale membrilor superioare, fără tulburări de sensibilitate. Prezența fasciculațiilor ar favoriza diagnosticul de SLA, în special dacă sînt fasciculații ale limbii, excepțional de rare în SM (McAlpine, 1972).

8. *Scleroza laterală primară* — acceptată ca entitate de unii neurologi — apare în general la o vîrstă mai înaintată decît SM; examenul LCR elucidează diagnosticul.

9. Excepțional, *siringomielia* este sugerată de disociația segmentară de sensibilitate caracteristică, de parapareză și de amiotrofiile membrilor superioare.

10. *Ataxii spino-cerebeloase — forme predominant medulare (Freidreich)*. Incidența familială, debutul insidios al ataxiei în primul sau al doilea deceniu, absența reflexelor achiliene și rotulienne, tulburările sensibilității posturale și epicritice, existența cifoscoliozei, a piciorului scobit, afectarea cardiacă sînt elemente importante de diferențiere.

Ataxiile spino-cerebeloase în care semnele cerebeloase sînt predominante pot fi foarte greu de deosebit de SM. Prezența tulburărilor trofice, absența remisiunilor, absența modificărilor LCR sprijină diagnosticul de ataxie spino-cerebeloasă.

11. *Meningioamele găurii occipitale*. Debutează prin dureri suboccipitale și diminuare a motilității nucale, evoluează lent, cu semne piramidale (hemipareză, tetrapareză) și parestezii ale membrilor, la care se pot asocia semne de lezare a nervilor spinali mai frecvent, hipoglos, facial. În evoluție pot surveni agravări și remisiuni, posibil prin mecanisme vasculare.

Datele examenului mielografic sînt decisive pentru diagnostic.

12. *Malformații ale joncțiunii cranio-rahidiene și ale regiunii găurii occipitale* (impresiunea bazilară, Arnold-Chiari, malformații de atlas-axis). Unele semne clinice pot sugera o malformație a joncțiunii cranio-

rahidiene: gîtul scurt, implantarea joasă a părului, torticolis recidivant, limitarea algică a mișcărilor active sau pasive ale coloanei cervicale.

Pe radiografiile de față și profil ale joncțiunii, vor fi determinate linia bimastoidiană, linia Chamberlain, linia MacGregor. Diagnosticul se face cînd odontoida depășește linia bimastoidiană cu 10 mm (Potvliege și colab.) sau 14 mm (Fischgold), cu 7 mm linia Chamberlain sau cu 9 mm linia MacGregor.

Evidențierea impresiunii bazilare nu implică și elucidarea etiologică a simptomatologiei, fiind posibile atît relații de cauzalitate, cît și de coincidență cu SM (Potvliege și colab., 1968; L. Popoviciu și colab., 1970). Pot fi necesare pentru precizare mielografia și angiografia vertebrală, mai ales pentru unele cazuri de malformație Arnold-Chiari în prima perioadă de evoluție, cînd debutul are loc la adult.

SM de trunchi cerebral și cerebel impune diferențierea de:

1. *Polioencefalitele acute*. Existența unor cazuri rare de SM bulbară acută, cu tulburări de fonație și deglutiție instalate rapid, urmate uneori de semne de insuficiență cardio-respiratorie, ridică problema diagnosticului diferențial cu polioencefalitele acute. Evoluția ulterioară, cu apariția unor noi agravări și a altor semne în afara celor de trunchi cerebral, va confirma diagnosticul de SM.

2. *Glioamele infiltrative de trunchi cerebral* apar în special în primele două decenii, au adesea un debut acut și pot înregistra remisiuni evolutive.

Asocierea progresivă a semnelor de suferință a căilor de trecere prin trunchiul cerebral cu cele ale nervilor cranieni mezencefalopontini, absența semnelor de hipertensiune intracraniană și a modificărilor oculare recomandă investigația neurochirurgicală (pneumoencefalografie fracționată, arteriografie vertebrală).

3. *Angiomatoza de trunchi cerebral*. Suspectată prin asocierea eventuală a unui debut cu hemoragie subarahnoidiană, cu semne focale (pareze de oculomotori), piramidale și cerebeloase, uneori fluctuente, diagnosticul este confirmat prin arteriografia vertebrală. Pot fi ascultate sufluri pe mastoidă sau occipital, posterior.

4. *Tumorile de cerebel*, și în special astrocitomul chistic, pot simula uneori o SM.

5. *Neurinomul de acustic* uneori evoluează atipic, secvența cronologică „clasică” (surditate, semne vestibulare, suferință trigeminală, paraliză facială, alte semne de trunchi cerebral) nefiind respectată. McAlpine (1972) citează un caz propriu la care diagnosticul de SM a fost modificat după aproape 2 ani de la stabilire, cînd semnelor piramidale li s-au adăugat surditatea, nistagmusul, absența reflexului corneean de aceeași parte. Asocierea unui chist arahnoidian complicat cu arahnoidită de fosă posterioară cu SM a fost întîlnită (A. Kreindler, 1973).

6. *Meningioamele tentoriale*, care debutează cu ataxie cerebeloasă, evoluînd progresiv cu cefalee, semne de prindere a lobului occipital (hemianopsie) sau a nervilor V—VIII, vor fi luate în discuție la bolnavii la care lipsesc semnele medulare sau oculare ale SM.

7. *Insuficiența vertebro-bazilară* poate fi sugerată de vîrsta bolnavului și de prezența altor semne de suferință vasculară sau/și a hipertensiunii arteriale.

8. *Miastenia* trebuie exclusă la cei care au un debut prin semne de nervi cranieni, în special prin diplopie. Reamintim că pareza izolată de nerv oculomotor comun este excepțională în SM. Testul la prostigmină sau tensilon tranșează diagnosticul. Asocierea SM cu miastenia, deși excepțională, a fost citată.

9. *Tumorile cerebrale*. Existența unei forme pseudotumorale (Lhermitte, 1950), foarte rară de altfel, impune diferențierea de o tumoră cerebrală. De Morsier citează pe o serie de 1 351 de bolnavi, 2 cazuri cu edem papilar; tot 2 cazuri semnaleză și McAlpine (1955). Arseni și Constantinescu (1972) semnaleză 4 bolnavi cu SM, care au prezentat episodic cefalee, vertije și grețuri, care au necesitat eliminarea unor procese expansive intracraniene.

Aspectul este mai frecvent de suferință în fosa cerebrală posterioară (A. Kreindler și colab., 1972), fiind sugerat rolul arahnoiditei de fosă cerebrală posterioară în patogenia HIC. Posibilitatea angajării temporale și a amigdalelor cerebeloase a fost descrisă (Cateland, 1944).

Sînt cunoscute și coincidențe ale SM cu tumori cerebrale (Barnard și Jellineck, 1967).

10. *Confuzia cu psihozele acute* este posibilă, boala debutînd excepțional prin simptomatologie psihică acută. Examenul neurologic minuțios, completat de cel al LCR, poate contribui la afirmarea SM. Alteori (Mür și colab., 1966), numai examenul necropsic evidențiază SM.

11. Condițiile în care apare *leucoencefalopatia multifocală progresivă* permit eliminarea SM. Clinic, semnele sugerează leziuni emisferice cerebrale multiple, debutînd de obicei prin monopareză sau hemipareză. Semnele de afectare a cerebelului, trunchiului cerebral sau măduvei sînt mult mai rar întîlnite. Sînt cunoscute și cazuri rare de LEMP, în care nu există o boală limfoproliferativă, un deficit imunologic sau tratament imunodepresiv în antecedente (C. Arseni și F. Nereanțiu).

Neuropatia optică în SM trebuie diferențiată de alte cauze de scădere rapidă a acuității vizuale (AV):

- a) migrena „bazilară“ (Bickerstaff, 1961);
- b) amauroza monoculară (Eadie și colab., 1968), cu evoluție benignă;
- c) compresiuni ale nervului optic sau ale chiasmei prin tumori, arahnoidite, anevrisme;
- d) amauroza tranzitorie prin embolie arterială;
- e) boala Leber (Lees și colab., 1964).

Atipia unei neuropatii optice, în special progresivitatea și persistența scăderii AV, impune repetarea investigațiilor (perimetrie, scintigrafie, PEG etc.) pentru eliminarea unei cauze compresive.

Degenerescenta hepatolenticulară. Extrema raritate a semnelor extrapiramidale, absența inelului Kayser-Fleischer, a tulburărilor metabolismului cuprului (determinarea cupruriei, a cupremiei, a ceruloplasminei) diferențiază SM de forma „pseudosclerotică“ a bolii Wilson.

Lupusul eritematos diseminat. Bolile de collagen tind să înlocuiască sifilisul ca „mare imitator“ al bolilor neurologice (Fulford și colab., 1972).

Fulford și colab. citează 6 bolnave care prezentau semne minore de disfuncție neurologică, asociate unei creșteri a V.S.H., uneori celule lupice, reacție Wassermann fals-pozitivă.

Holmes și colab. (1967) au descris două gemene monozigote, una prezentând LED și cealaltă SM.

Poliarterita nodoasă se poate prezenta, uneori, cu semne de suferință a nevraxului. Coafectarea viscerală, febra, neuropatia periferică frecventă fac posibil diagnosticul.

Isteria. Caracterul tranzitoriu al unor simptome, „prezentarea“ simptomatologiei de către unele bolnave au sugerat, uneori, diagnosticul de isterie. Semnele neurologice obiective și modificările LCR întâlnite în SM nu trebuie să ducă la omiterea posibilei asocieri cu isteria.

Boala Behçet. Recurența semnelor neurologice (la 10—20% din bolnavi) predominant de trunchi cerebral au făcut adesea posibilă confuzia cu SM. Într-o trecere în revistă a 50 de cazuri din literatură, Gherardi și colab. (1963) consemnează că 12 bolnavi aveau o formă foarte asemănătoare cu SM. Pentru diagnostic sînt decisive semnele oculare (frecvent iridociclită cu hipopion, keratită, hemoragii retiniene), ulcerările aftoase (bucale, labiale, genitale), eritemul nodos, febra, artralgiile. Afectarea nervului optic poate fi însă singurul semn ocular (G. Alema).

În LCR apar frecvent pleiocitoză și hiperproteinorahie.

Diagnosticul diferențial cu alte boli demielinizante. 1. *Leucodistrofia metacromatică* (lipidoza cu sulfatide) poate fi presupusă pentru formele sale cu debut la copilul mai mare sau adolescent, manifestate prin tulburări de mers, ataxie, parapareză spastică, semne de neuropatie periferică, crize convulsive, atrofie optică, paralizie de oculomotor, nistagmus. Evoluția progresivă, gravă, hiperproteinorahia, prezența materialului metacromatic în leucocitele periferice și în celulele din sedimentul urinar, biopsia de nerv periferic sau renală fac posibil diferențierea de SM.

Boala este transmisă autozomal-recesiv, deficitul genetic fiind scăderea sau absența arilsulfatazei A.

2. *Encefalomielitele diseminate acute, mielita transversă, neuro-mielita optică* sînt considerate de unii autori ca variante ale unui proces patologic identic cu cel din scleroza multiplă. Simptomatologia lor nu diferă esențial de cea a unui atac de scleroză multiplă.

Criteriul distinctiv ar fi absența unor noi semne, ulterioare episodului acut.

3. *Boala Schilder* poate fi suspectată în cazul unei simptomatologii grave, progresive, cu semne piramidale, cecitate corticală, surditate, convulsii, detericrare psihică, la un copil sau adolescent.

4. *Encefalomielitele postinfecțioase și cele postvaccinale* pot fi recunoscute după relația temporală cu boala febrilă sau vaccinarea, evoluția acută, absența recăderilor.

5. *Panencefalita sclerozantă subacută*, extrem de rară la adult, în care modificările EEG sînt specifice.

Morfolopatologie. Diagnosticul anatomopatologic poate fi stabilit, la examenul macroscopic al nevraxului, prin prezența unor leziuni circumscrise, diseminate în creier și măduvă — plăcile de scleroză. Plăcile din apropierea ventriculilor pot fi văzute prin endim, ca și unele din plăcile extinse la suprafața creierului și măduvei, vizibile prin leptomeninge.

În cazurile cronice, creierul, măduva, nervii optici au un grad variabil de atrofi. Leptomeningele este uneori îngroșat și aderă ferm la creier. Pe secțiune, există o hidrocefalie internă simetrică moderată. Uneori, se observă o endimită granuloasă.

Caracterul diseminat al plăcilor, al căror aspect permite afirmarea unor vârste diferite, a fost subliniat, de la început de Charcot.

Dacă decesul a survenit în cursul sau imediat după o agravare a sclerozei multiple, unele plăci sînt de consistență scăzută, de culoare cenușie roșiatică sau roșie-cafenie (plăci recente). În afară de leziunile recente, de regulă mult mai numeroase, sînt plăcile vechi, cronice, cenușii, de consistență crescută. Plăcile sînt mai ușor observate în substanța albă, decît în cea cenușie.

Numărul, localizarea, forma și dimensiunea plăcilor se studiază pe secțiunile histologice colorate pentru mielină (Weigert, Spielmeyer etc.). Pot fi întîlnite de la cîteva plăci pînă la cîteva sute.

În cazurile cronice se poate observa o preferință netă periventriculară, în jurul ventriculilor laterali, în special în unghiul dintre corpul calos și nucleul caudat („centru al furtunii” — Steiner), de-a lungul ventriculilor III, IV și mai rar al apeductului. Această distribuție a sugerat difuzarea unui factor nociv din LCR în parenchimul nervos. În restul nevraxului, plăcile de scleroză sînt frecvente în corpul calos, centrul oval, piramidele bulbare, cerebel — hilul nucleului dințat, cordoanele posterioare și laterale ale măduvei, nervii optici și căile optice. Leziunile substanței cenușii și în special cele intracorticele cerebrale fac definirea sclerozei multiple ca „o boală a substanței albe” inadecvată, afectarea substanței cenușii fiind un criteriu distinctiv remarcabil față de leucodistrofii. Plăcile din substanța cenușie sînt fie izolate, fie în continuarea unei demielinizări din substanța albă.

În creier frecvența plăcilor este în ordine: circumvoluții cerebrale, centrul oval și corpul calos, nucleii striati, punte, cerebel, mezencefal, bulb, talamus (Lumsden, 1970).

În căile optice, prezența leziunilor demielinizante este o regulă pentru scleroza multiplă, exceptînd unele forme asemănătoare bolii Schilder. Atrofia, prin glioză, a nervilor optici este constantă în cazurile mai vechi.

În măduvă, în afara formelor de scleroză multiplă „cerebrală” cu evoluție rapidă, sînt constant întîlnite plăci de scleroză. Leziunile medulare au un caracter evident nesistematic, unele extinzîndu-se spre substanța cenușie, spre coarnele anterioare și posterioare, altele rămînînd limitate la substanța albă. Plăcile sînt frecvent simetrice față de septul median posterior sau de fisura ventrală. Localizate aproximativ concentric față de canalul central, se pot extinde pe mai multe mielomere cu limită netă caracteristică. Pot cuprinde pe unul-două segmente întreaga suprafață a măduvei (mielita centrală Oppenheim).

Localizarea medulară cea mai frecventă este cervicală, în cordoanele posterioare și în cele 2/3 posterioare ale cordoanelor laterale.

Deși unii au extins leziunile demielinizante din scleroza multiplă și la sistemul nervos periferic, studiul minuțios al lui Lumsden (1970) consemnează terminarea bruscă a plăcilor la limita segmentelor gliale ale rădăcinilor anterioare sau posterioare, atât pentru nervii cranieni, cât și pentru cei rahidieni. Totuși unele studii recente tind să susțină lezarea sistemului nervos periferic în SM (Weir și colab., 1979). Schoene și colab. (1977) descriu o neuropatie hipertrofică la 4 bolnavi cu SM.

Caracterul restrictiv al leziunilor din scleroza multiplă pentru sistemul nervos central este astfel evident.

Discrepanța între datele anatomopatologice și cele clinice este frecventă pentru plăcile corticale, periventriculare, cerebeloase. Corespondența este mai bună pentru leziunile din trunchiul cerebral — mai ales cele bulbare —, din măduvă și din căile optice.

„Shadow plaques” („plăcile-fantomă”) sînt zone bine delimitate, cu paloare mai redusă a mielinei; sînt considerate ca zone de demielinizare incompletă, în leziuni recente și active, datorate unui edem intens sau mai puțin probabil unui focar de remielinizare. „Shadow plaques” sînt observate în special în punte, bulb, cerebel (Peters, 1968).

Plăcile au un diametru foarte variabil, de la cîțiva milimetri pînă la cîțiva centimetri. Pentru cele din creier, diametrul maxim înregistrat de Lumsden a fost de 4,5 cm. Dimensiunea plăcii este determinată de relația dintre cronicitatea și severitatea bolii. Creșterea plăcii este apreciată — pentru cazurile cronice care au evoluție progresivă — la 2—4 mm pe an, fiind mai rapidă pentru cele acute și subacute (ajungînd probabil la 1 cm pe lună pentru cele rapid fatale) (Lumsden, 1970).

În formele comune ale sclerozei multiple, cele cu remisiuni, multe plăci își pot opri extinderea. Placa este de obicei rotundă, ovalară sau alungită. În cazul unor variante atipice ale sclerozei multiple cu evoluție mai acută și mai extensivă, apar plăci cu contur ca de hartă sau de formă concentrică (scleroza concentrică Balo).

Forma, dimensiunea și modul de creștere a plăcii depind de o serie de factori fizici, inclusiv presiunea tisulară.

Plăcile sînt invariabil perivenulare, fiind dezvoltate în jurul unui vas central sau excentric, de cele mai multe ori o venulă.

Între două sau mai multe asemenea plăci „perivasculare” poate apărea coalescență. Extinderea plăcii nu se suprapune însă unui teritoriu vascular, ceea ce îi conferă un caracter distinct față de leziunile produse prin obstrucția vasului.

Vena sau venula din placă are diametrul de aproximativ 0,1—0,5 mm. Prezența în lumen a plachetelor grupate și a eritrocitelor a fost interpretată eronat ca o manifestare trombotică (teoria trombogenică a SM — T. Putnam). Participarea vasculară s-ar putea face însă prin pătrunderea spre substanța nervoasă a unui factor sanguin cu potențial nociv.

Plăcile cronice, inactive, sînt net delimitate, ca și cum ar fi „tăiate cu cuțitul”. Ele au un centru dominat de glioză izomorfă, fără semne de catabolism lipidic activ.

Există și plăci cronice cu margini mai puțin abrupte.

Plăcile recente au margini mai slab circumscrise, hipercelulare, și semne histochimice de scindare a mielinei.

Adams (1977) a comparat concordanța criteriilor histochimice de stabilire a vârstei plăcilor, cu datele de evoluție clinică. O concordanță a putut fi remarcată pentru plăcile corticale, cronice histologic, la nici un bolnav neconsemnându-se un episod acut în ultimii 3,6 ani. În cazul plăcilor corticale acute histologic, peste 50% din bolnavi au avut un puseu sau erau în agravare în ultimele două luni ale vieții.

La bolnavii cu evoluție fatală, rapidă, prin leziuni în trunchiul cerebral s-au individualizat în punte și bulb, numeroase plăci de dimensiuni mici, hipercelulare.

Această observație susține aprecierea lui Lumsden (1970) că un număr ridicat de plăci mici, față de cele mari, este indicator al acutizării.

Examenul microscopic. Tecile de mielină.

Demielinizarea este nesistematizată și discontinuă. Ea nu urmează anumite tracte sau fascicule, ci se întinde ca o pată de cerneală pe sugativă.

Delimitarea precisă a unei plăci cronice este posibilă, deoarece marea majoritate a axonilor din placă își păstrează integritatea structurală, în contrast cu prinderea tecii de mielină. În unele plăci, în special în punte și bulb, se pot observa fibre cu mielina intactă, care le traversează, în timp ce fibre aparținând altor căi mielinizate sînt intens afectate. Această excepție de la „difuziunea” demielinizării a fost explicată prin diferențele de activitate enzimatică dintre diferitele tracte, care ar determina o rezistență variabilă la demielinizare.

Demielinizarea din scleroza multiplă este selectivă, cu conservarea axonilor, cel puțin în primele stadii ale leziunii. Degenerarea secundară (walleriană) este rară și apare tardiv.

Axonul. Rezistența axonilor în leziunile din scleroza multiplă este remarcabilă, justificînd eticheta de disociație „mielino-axonală”. Sînt totuși vizibile, uneori, modificări ale axonilor în leziunile recente, considerate ca reversibile (G. Peters, 1968). În unele leziuni cronice, alterarea axonilor este urmată de distrugerea granulară; excepțional, Putnam (cit. de Peters, 1968) observă în peste 50% din cazurile sale o pierdere completă sau aproape completă a axonilor. Microscopia electronică a confirmat o degenerescență walleriană la aproape 50% din axoni în plăcile acute sau în cele foarte vechi (Escourolle și colab., 1980).

Neuronii. Rezistența neuronilor la factorul (factorii) patogen din scleroza multiplă este mai mare decît a axonilor. Sînt deosebit de bine conservați neuronii din plăcile corticale, care își păstrează o activitate enzimatică normală.

Oligodendroglia. Dispariția precoce a oligodendroglilor este un semn fundamental în scleroza multiplă.

Această distrugere a oligodendrogliei — obiectivată în special de seria de lucrări a lui Lumsden — este în concordanță cu rolul cunoscut al oligodendrogliei de a sintetiza și ulterior de a menține integritatea tecii de mielină. Demielinizarea sclerozei multiple apare deci ca o afectare specifică a complexului oligodendroglie/teacă de mielină (Lumsden, 1972). Specificitatea demielinizării în SNC, fără afectarea mielinei pe-

riferice, este explicabilă prin diferențele între celulele mielinformatoare — oligodendroglia și celula Schwann.

Astrocitul. Activarea astrocitelor este un eveniment timpuriu în scleroza multiplă. În culturi de țesut, în care se poate urmări demielinizarea, gliofibrilogeneza începe și ea din primele ore (Aparicio și colab., 1968).

Intensa hipertrofie și hiperplazie a astrocitelor este evidentă când fragmentarea mielinei este încă parțială. În leziunile recente sînt multe astrocite protoplasmice și fibrilare, caracterizate printr-un polimorfism remarcabil. Mulți nuclei sînt în diviziune mitotică și amitotică. O densitate deosebită a celulelor gliale poate fi întîlnită la periferia leziunilor recente. Unii autori cred că astroglia gigantă poate participa și la îndepărtarea produșilor scindării mielinei (Peters, 1968). Multe astrocite sînt edemațiate.

Treptat astroglia fibrilară devine predominantă. În etapa în care se observă fagocite distribuite difuz în placă, centrul plăcii tinde să fie ocupat de o rețea fină de fibre gliale, în cicatricile gliale vechi fiind prezenți numai cîțiva nuclei gliali. Tipul de cicatrice realizat, la care participă și reticulina, este adesea de glioză izomorfă, cu gliofibrilele orientate paralel.

Microglia. Intervine în fagocitarea produșilor de catabolism ai mielinei și în transportul lor spre spațiile perivascularare.

Creșterea collagenului în spațiile perivascularare, modificările fibrochiale ale pereților venelor din plăcile cronice, fibroza progresivă lentă a leptomeningelui sînt considerate ca o consecință a infiltrării permanente cu celule limfoide (precursori ai fibroblaștilor). Meningele, în special în profunzimea sulcurilor cerebrale, prezintă, în cazurile active, infiltrate dense de limfocite.

Infiltratele perivenoase. În plăcile recente există în proporție ridicată infiltrate perivenoase cu mononucleare. Infiltratul poate preceda formarea plăcii perivenoase, extinzîndu-se sub aspectul unei benzi de mononucleare, de-a lungul traiectului venos.

Infiltrații perivenoase sînt și în zonele cu mielină aparent intactă sau cu edem, mult mai frecvente în cazurile active decît în cele cronice, fiind alcătuite din limfocite mici, celule limfocitoide și fagocite.

Nu se cunoaște dacă infiltratul perivenos din placă este un răspuns la demielinizare, inițiată și dezvoltată independent, sau dacă cel dinafara plăcii reflectă o reacție imunologică la un virus sau la o componentă a SNC, lezarea mielinei fiind consecința unui conflict imuno-celular mediat, care se desfășoară în imediată vecinătate.

Originea celulelor de la periferia plăcii este încă controversată, ele fiind mai frecvent identificate ca astrocite activate, unele cu edem (Adams, 1977), mai rar ca macrofage (Prineas și Raine, 1976). Edemul intens observat la marginea unor plăci este acompaniat de regulă de un infiltrat perivenos abundent, din limfocite și din alte celule mononucleare, fiind de natură inflamatorie.

Enzimele lizozomale. Demielinizarea ar depinde, în primul rînd, de afectarea structurii proteice a tecii. Destabilizarea structurii proteice ar precede și facilita dezintegrarea componentelor lipidice atașate în alcătuirea moleculei de mielină.

Proteina bazică a mielinei este foarte vulnerabilă la acțiunea enzimelor proteolitice, a căror hiperactivitate a fost repetat documentată în scleroza multiplă (Riekkinen și colab., 1970).

Eliberarea enzimelor lizozomale ar putea fi produsă prin efectul lizolecitinei, formată local.

Sursa lizozomilor sînt celulele fagocitare, și în special microglia.

S-a sugerat, prin evidențierea în microgliile încărcate cu lipide din scleroza multiplă a unei enzime — acid alfanaphtil-acetatesteraza —, comună celulelor derivate din SRE, că originea fagocitelor din placă este SRE.

Redăm, după Ar. Petrescu (1973), desfășurarea stadială a demielinizării:

Stadiul I — *al modificărilor morfologice ale tecii de mielină*. Mielina își conservă colorabilitatea normală pentru lipide, ceea ce îi păstrează aspectul histologic normal. Prin activitatea mărită a proteazelor unele legături proteolipidice sînt dislocate. Teaca de mielină prezintă tumefieri, balonizări, fragmentare și apar bule de mielină.

Stadiul II — *al dezintegrării chimice, al apariției intracelulare a produșilor*. În acest stadiu are loc inițial fagocitarea fragmentelor de mielină, sub formă de granule foarte fine. În interiorul fagocitelor se va desfășura, ulterior, dezintegrarea mielinei; histochimic, colesterolul liber — desprins din mielină — este esterificat cu acizii grași eliberați din componența altor lipide mielinice (fosfolipide, cerebrozide, sulfatide) și se colorează în roșu de Sudan. Evolutiv, dispariția granulelor de mielină concordă cu abundența granulelor sudanofile de colesterol esterificat, fiind posibilă identificarea a patru tipuri de lipomacrofage: de la tipul I granular mielinic, care conține exclusiv granule de mielină, pînă la tipul IV — veziculos — omogen, în care nu se mai găsesc granule de mielină, interiorul macrofagelor fiind ocupat numai de colesterol esterificat.

Stadiul III, sechelar — *al dezintegrării mielinei sau stadiul apariției interstițiale a produșilor sudanofili de dezintegrare mielinică* — se caracterizează prin migrarea fagocitelor spre vase, unde evacuează probabil conținutul colesterolic și apoi dispar. Distrugerea unor fagocite în substanța albă eliberează granule și cristale sudanofile, regăsite în țesutul cicatriceal din zona demielinizată.

Remielinizarea. Posibilitatea remielinizării în culturi de țesut nervos, demielinizate prin acțiunea serului din scleroza multiplă a fost notată de Bornstein (1968) și Lumsden și France (1972). Diferențele între cultură, care ar conține oligodendroglii imature, neatacate de anticorpul demielinizant, și *in vivo* sînt însă evidente. Totuși, Lumsden și Aparicio (1971) au remarcat — în microscopie electronică — apariția unei remielinizări parțiale.

Prezența unor internoduri mai scurte ar fi caracteristică pentru remielinizare (internodurile sînt mai lungi în mielina centrală decît în cea periferică, cu aproximativ 10%).

Cel puțin parțial remielinizarea în scleroza multiplă ar depinde de celula Schwann, care ia naștere din celulele reticulare primitive din SNC (Feigin, 1969).

Etiologie. Etiologia SM este considerată exogenă, probabil infecțioasă. Ipoteza participării unui factor infecțios în etiologia SM îi apar-

ține lui Pierre Marie, încă din 1884, care consideră că boala neurologică este o complicație a unei infecții enterice, contractate în prima copilărie.

Ulterior, spirochete, rickettsii, mycobacterii, virusuri au fost succesiv incriminate ca agenți ai SM. O scurtă trecere în revistă a unor teorii principale rămîne necesară.

Implicarea spirochetelor în etiologia SM este legată îndeosebi de cercetările lui Steiner. Începînd din 1917, Steiner și Kuhn inoculează la cobai și iepuri — de obicei intraperitoneal — sînge și LCR de la bolnavii cu SM acută și demonstrează în sîngele și vasele hepatice ale animalelor inoculate prezența *spirochetei myelophthora*. Spirochetele sînt situate întotdeauna extracelular, ele fiind în special la periferia și în vecinătatea leziunilor recente, dar sînt observate și în zone intacte histologic.

Datele lui Steiner — care își continuă cercetările pînă în 1954 — sînt confirmate de o serie de autori. Astfel, Ichelson (1954) reușește să cultive spirochetele din lichidul cefalorahidian la 75% din cei 76 de bolnavi cu SM, fără vreun rezultat pozitiv în lotul de control (26); rezultate pozitive sînt relatate de Simons (din LCR și creier — 1957—1958) și Myerson, Wolfson și Sall (din LCR — 1958). Ulterior, această direcție este abandonată, ca o consecință a nereușitei izolării spirochetei (Vinnik și Grann, 1962); Lumsden remarcă că o diseminare terminală a microorganismelor la bolnavii cu escare este frecventă; absența unei reacții tisulare la aceste spirochete ar reflecta fie această diseminare ante-mortem, fie o contaminare post-mortem.

Rolul rickettsiilor în etiologia SM a fost susținut de Le Gac (1960—1967), pe baza unor date epidemiologice, serologice, a „asemănării“ între nodulul Prowazek-Popoff — leziune rickettsiană specifică a SNC — și placa de scleroză.

Rezultatele sale au rămas izolate, etiologia rickettsiană fiind abandonată.

Fiind demonstrat că microorganisme mai mari decît virusurile nu sînt, cu certitudine, prezente în SNC, în SM, principala etiologie infecțioasă rămîne cea virotică.

Înainte de a aborda cîteva dintre aspectele mai importante ale teoriei virotice, considerăm utilă cunoașterea opiniei a doi dintre cei mai competenți cercetători ai SM. Astfel, pentru G. Peters (1968), anatomo-patolog, modificările histologice ale SM nu sînt incompatibile cu efectul unui factor infecțios, dar acțiunea directă a acestuia pare improbabilă. Pentru McAlpine (1972) evoluția caracteristică a SM, cu remisii și puseuri, este dificil de corelat cu prezența unui agent infecțios în SNC, deși o astfel de infecție este cunoscută atît experimental (encefalita cu virus *herpes simplex* la iepuri), cît și în clinica umană (neurosifilisul).

Amploarea materialului epidemiologic acumulat, descoperirea infecțiilor virale cu evoluție lentă, progresul tehnicilor de izolare și cultivare a virusurilor au impulsionat mult cercetările în ceea ce privește rolul virusurilor în SM.

Rolul virusurilor în unele boli demielinizante. Boli demielinizante produse de virusuri sînt cunoscute atît la om, cît și la animale. Așa cum se acceptă actual, mielina reprezintă o extindere a

membranei plasmatice a oligodendroglii (Bunge, 1968). Oligodendroglia formează 30—50 de segmente internodale, distrugerea unei singure oligodendroglii fiind urmată de o demielinizare detectabilă (Peters și Proskauer, 1969). Nu se știe însă dacă proprietățile antigenice ale oligodendroglii și mielinei sînt identice.

Demielinizarea virus-indusă ar fi posibilă prin cinci mecanisme deosebite (Wisniewski, 1977):

1. Oligodendroglia este distrusă prin acțiunea citopatică directă a virusului, demielinizarea fiind consecutivă. Acest mecanism este întîlnit în leucoencefalopatia multifocală progresivă și în encefalomielite murină prin virusul „JHM” al hepatitei șoarecelui. În leucodistrofia multifocală progresivă, oligodendroglia sînt absente în zonele de demielinizare, astrocitele au nuclee multipli sau mitoze anormale, în timp ce axonii nu sînt afectați. În oligodendroglia au fost vizualizate incluzii intranucleare, probabil aparținînd virusurilor din familia Papova. Au fost identificate virusurile „SV₄₀” și virusul „JC” (Padgett și colab., 1971).

2. Virusul acționează ca un antigen, care induce răspunsuri mediate celular, dirijate specific contra celulelor care conțin virusul. Prezența unei oligodendroglii infectate atrage atacul celulelor sensibilizate imuno-competente, avînd ca urmare distrugerea oligodendroglii și demielinizarea.

3. Demielinizarea este un efect „by-stander”. Reacțiile de imunitate celulară au loc în vecinătatea imediată a fibrelor mielinizate, demielinizarea fiind produsă prin eliberarea unor factori mielinotoxici.

4. Ca rezultat al interacțiunii dintre celulele sensibilizate și oligodendroglia infectată, o parte a tecii de mielină este lezată și îndepărtată prin macrofagele hematogene. Aceste macrofage, împreună cu virusul care poate acționa ca un adjuvant ajung în contact cu celulele imuno-competente, sensibilizînd de data aceasta individul la antigenele mielinei proprii.

5. Virusul posedă o antigenicitate încrucișată cu unele componente ale SNC, determinînd în acest mod un răspuns imun îndreptat anti-SNC.

Este ușor de remarcat că, exceptînd primul mecanism relatat, în toate celelalte demielinizarea este rezultatul interacțiunii dintre celulele sensibilizate și antigenele virale.

Virusurile și scleroza multiplă. În 1946, Margulis, Soloviev și Șubladze au afirmat izolarea a două tulpini virale („SV” — izolată din sînge și „Ef” — din creier), identice sau foarte apropiate, de la doi bolnavi cu encefalomielită acută, pe care îi considerau cazuri de „scleroză multiplă acută”.

Virusul era neutralizat într-o proporție de 50—70% din serurile bolnavilor cu SM. Ulterior, Șubladze și colab. (1956) izolează alte 5 tulpini asemănătoare de la bolnavi cu encefalite sporadice.

Cu unul dintre aceste virusuri (virusul „SV”), autorii sovietici prepară un vaccin (suspensie formolată de creier de șoarece sau șobolan infectat) — vaccinul Margulis-Șubladze —, pe care-l testează la bolnavii cu scleroză multiplă, obținînd ameliorări la 30% din cazuri.

În urma studiilor efectuate în S.U.A. și Anglia s-a demonstrat însă că virusul respectiv nu este altceva decît un virus rabic.

Gudnadottir și colab. (1964) izolează apoi de la bolnavi cu scleroză multiplă un virus („MS”), pe care-l identifică ca fiind o tulpină de virus *herpes simplex* tip 2.

Ter Meulen și colab. (1972a) izolează din culturile de celule cerebrale derivate de la doi bolnavi cu scleroză multiplă un virus paragripal tip 1 (virusul „6/94”), iar Koprowski și Ter Meulen (1975) studiază diferențele fenotipice dintre virusul izolat și virusul Sendai. El s-a dovedit strâns înrudit cu virusul Sendai atât din punctul de vedere antigenic și al secvențelor ARN (Kolakofski și colab., 1974), cât și al mobilității electroforetice a polipeptidelor (Lewandowski și colab., 1974); este însă diferit de virusul Sendai prin ultrastructură, sensibilitate la căldură și prin activitatea factorului de fuziune și hemolitică.

Experiențele pe animalele de laborator, întreprinse de Iwasaki și colab. (1975), Friedman și colab. (1975), Zgorniak-Nowosielska și colab. (1976), au arătat că virusul „6/94” determină o encefalomielopatie cu distrucție a substanței albe paraventriculare și subcorticale și o ependimită cu obstrucția apeductului și hidrocefalie, însă fără demielinizări.

Studiile serologice față de virusurile „6/94”, Sendai și „HA-2” (paragripal tip 1), efectuate de Nemo și colab. (1974) și Leirich și colab. (1974) la bolnavi cu scleroză multiplă și la martori, nu au evidențiat diferențe în titrurile de anticorpi la cele două loturi investigate.

De asemenea, imunitatea mediată celular față de virusul „6/94” a fost normală sau deficitară (Rauch și colab., 1975; Ciongoli și colab., 1975).

Field și colab. (1972) semnalează prezența antigenului rujeolos și a nucleocapsidelor asemănătoare rujeolei în celulele renale de maimuță cocultivate cu celulele de creier obținut prin biopsie de la bolnavii cu scleroză multiplă, iar Ter Meulen și colab. (1972 b) izolează virusul rujeolos din creierul unui bolnav cu encefalită postrujeoloasă.

Palsson și colab. (1965), inoculând intracerebral la oi suspensia obținută din creierul unui caz cu scleroză multiplă acută, obțin la 16—21 de luni de la inoculare o boală asemănătoare cu boala Scrapie. Rezultate asemănătoare cu produse de la alte cazuri au fost obținute la șoareci, după câteva pasaje (Field, 1966) și la oi (Campbell și colab., 1963). Transmiterea bolii la oi a fost posibilă numai în Islanda și niciodată în Anglia (Palsson și colab., 1965) sau în Irlanda de Nord (Dick și colab., 1965), iar la șoareci numai în laboratorul unde se lucra concomitent cu agentul bolii Scrapie.

Inoculările la cimpanzei, maimuțe și alte specii animale nu au dus însă la nici un rezultat (Gibbs și Gajdusek, 1965). Recent, Carp și colab. (1976) semnalează faptul că șoarecii inoculați intracerebral sau intraperitoneal cu diverse produse (sînge, LCR, suspensii de creier și splină), obținute de la bolnavi cu scleroză multiplă, fac o leucopenie limfopolinucleară; aceleași rezultate au fost obținute și la șoarecii inoculați intracerebral cu suspensia de creier de șoarece din primul pasaj.

Brown și Gajdusek (1974), folosind produsele lui Carp și colab., nu obțin aceleași rezultate; ei constată la șoarecii inoculați apariția unei leucocitoze limfopolinucleare.

Koldowsky și colab. (1975) confirmă însă lucrările lui Carp și colab. diferit de Carp și colab., care au arătat că leucopenia este evidentă la

16 ore de la inocularea intracerebrală a șoarecilor și la 48 de ore de la cea intraperitoneală și că ea persistă timp de 16 luni de zile, Koldovsky și colab. constată apariția leucopeniei mai târziu (la 72 de ore de la inocularea intraperitoneală) și că ea se menține nu mai mult de o lună și jumătate. În plus, Koldovsky și colab. nu obțin aceleași rezultate la șoarecii inoculați cu LCR bolnavilor cu scleroză multiplă.

De menționat că o leucopenie limfopolinucleară a fost obținută de Koldovsky și colab. și la șobolani, hamsteri și cobai.

Ambele grupe de cercetători au demonstrat că „factorul” leucopenic traversează filtrele cu o porozitate de 50 nm, și nu pe cele cu o porozitate de 25 nm.

Carp și colab. (1974; 1975; 1976) obțin însă pe o linie de fibroblaști de embrion de șoarece (PAM) o scădere a numărului de celule, fenomen care se menține în pasaje succesive; după câteva pasaje, produsul de cultură aglutinează eritrocitele de maimuță *Rhesus* (Warner și colab., 1976).

S-a arătat, de asemenea, de către Henle și colab. (1975), că agentul inductor de leucopenie limfopolinucleară este inactivat la 56° în 30 min. și că el este neutralizat de către serul și LCR bolnavilor cu scleroză multiplă. Mitchell și colab. (1978) au comunicat izolarea unui agent infecțios din măduva osoasă de la 4 din 5 bolnavi cu SM. Agentul izolat s-a dovedit a avea un efect citopatic în culturi de celule.

Studii de microscopie electrono optică. Riekkinen și colab. (1971) au evidențiat, pe preparatele obținute prin biopsie de la cazurile de scleroză multiplă, prezența în interiorul astrocitelor a unor granule pericromatice de dimensiuni mari și aglomerări constituite din 20—50 de granule tubulare în zonele intercromatinene. Prineas (1972 a) descrie prezența în nucleul și citoplasma celulelor inflamatorii din spațiul Virchow-Robin a unor structuri filamentoase, interpretate ca „paramyxovirus-like”. Aceste structuri sînt apoi semnalate și de Tanaka și colab. (1975), în interiorul astrocitelor din jurul leziunilor acute, și de Ammitz-boll și colab. (1976), în celulele din culturile obținute din creierul și ganglionii bolnavilor cu scleroză multiplă.

Aceste particule au o densitate la electroni identică cu cromatina nucleară; numai rareori s-au observat structuri tubulare. Dimensiunea lor este diferită de la un autor la altul (între 15 și 23 nm) (Raine și colab., 1974; Narang și Field, 1973; Dubois-Dalcq și colab., 1973; Watanabe și Okasaki, 1973).

Este însă știut că nucleocapsidele virusurilor rujeolos și paragripal sînt tubulare și au un diametru constant de 16, respectiv 18 nm, așa încît rămîne de văzut ce reprezintă aceste structuri descrise de autori în scleroza multiplă.

Mai mult, alți autori (Andrews și Andrews, 1973) au descris prezența în celulele fagocitare mononucleare a unor particule de aproximativ 130 nm în diametru, care au un miez central dens la electroni de 83 nm. S-a sugerat că aceste particule ar fi micoplasme. Ele au fost însă găsite și în PESS, în bolile Tay-Sachs, Schilder, leucodistrofia metacromatică, encefalita necrozantă, boala Creutzfeldt-Jakob și în scleroza laterală amiotrofică.

Răspunsul imunitar față de virusurile izolate.

a) *Anticorpi serici*. Primii autori care au observat o creștere a titrului de anticorpi față de virusul rujeolos la bolnavii cu scleroză multiplă, comparativ cu martorii, au fost Adams și Imagawa (1962). Aceleași rezultate au fost obținute și față de virusul jigodios, prin precipitări în gel, însă au fost explicate ca o urmare a reacției încrucișate dintre acest virus și cel rujeolos. Este interesant de semnalat relansarea ipotezei virale de către Chan (1977) care consideră că este vorba de virusul bolii Carré, un paramyxovirus apropiat de cel rujeolos.

Ulterior, numeroși autori (Sibley și Foley, 1963; Reed și colab., 1964; Pette și Kuwert, 1965; Ross și colab., 1965; 1969; Clark și colab., 1965; Adams, 1967; Just și colab., 1967; Sever și colab., 1968; Panelius, 1969, Caspary și colab., 1969; Mai, 1969; Henson și colab., 1970; Adams și colab., 1970; Brown și colab., 1971; Norbby și colab., 1973 etc.) au studiat prezența anticorpilor rujeoloși în serul bolnavilor cu scleroză multiplă, unii dintre ei decelând acești anticorpi în titruri mult mai ridicate în serul bolnavilor cu scleroză multiplă, comparativ cu indivizii normali sau cu bolnavii de alte afecțiuni neurologice.

O creștere a anticorpilor serici, însă nu atât de semnificativă din punct de vedere statistic, a fost decelată și față de virusurile *herpes simplex*, *herpes zoster*, varicelă și urlian (Panelius și colab., 1973; Salmi, 1973). Totuși, datele din literatură par contradictorii în ceea ce privește nivelul ridicat de anticorpi față de acești virusuri la bolnavii cu scleroză multiplă.

Pînă la ora actuală, majoritatea autorilor acceptă însă relația dintre infecția rujeoloasă și scleroza multiplă.

b) *Anticorpi în LCR*. Încă demult, Kabat și colab. (1942) au constatat o creștere a globulinelor în LCR bolnavilor cu scleroză multiplă.

În 1968, Tourtellotte și colab. decelează prezența în creierul bolnavilor cu scleroză multiplă a unei cantități crescute de IgG.

Adams și Imagawa (1962), Sibley și Foley (1963), Reed și colab. (1964), Pette și Kuwert (1965) și Adams (1967) constată o incidență crescută de anticorpi rujeoloși în LCR bolnavilor cu scleroză multiplă. Brown și colab. (1971), făcînd un studiu (reacții de fixare a complementului, hemaglutinoinhibare, tehnici de imunofluorescență și de hemadsorbție) pe 119 bolnavi cu scleroză multiplă și pe 112 bolnavi cu diverse alte afecțiuni neurologice, constată că anticorpii sînt prezenți în titruri semnificative în LCR bolnavilor cu scleroză multiplă, comparativ cu grupul de indivizi normali.

Studii întreprinse de Haire și colab. (1974) evidențiază prezența în LCR a IgG specifice virusului rujeolos la 58—68% din bolnavii cu scleroză multiplă și la 0% din indivizii normali; datele obținute de autori confirmă pe cele ale lui Salmi și colab. (1974).

Imunitatea celulară față de virusul rujeolos în scleroza multiplă. Deși s-a arătat, de către Kreth și colab. (1974), că în PESS imunitatea celulară față de virusul rujeolos este nemodificată, totuși studiile întreprinse de Utermohlen și Zabriskie (1973) și

Fuccillo și colab. (1975) în scleroza multiplă, folosind metoda inhibării directe a migrării leucocitelor din sângele periferic, au demonstrat că acești bolnavi ar putea avea o lipsă specifică a recunoașterii celulare a antigenelor virusului rujeolos, fapt confirmat de Jersild și colab. (1973). Recent, unele lucrări au relevat prezența antigenului rujeolos — prin imunofluorescență în biopsia de mucoasă jejunală (Cook și colab., 1977; Pertschuk și colab., 1977).

Scleroza multiplă — boală autoimună. Modificări ale imunității în SM (în afara celor față de unele virusuri). Imunitatea umorală. *Autoanticorpii.* Mackay și Burnet (1963) au definit autoanticorpii ca „globuline circulante sintetizate de celulele organismului și demonstrate prin tehnici serologice că reacționează specific cu substanțe sau celule prezente în mod normal în organism“.

Studiile de pionierat au încercat să evidențieze anticorpi „anticroier“ în serul bolnavilor cu SM. Rezultatele contradictorii pot fi interpretate prin prisma diferențelor de tehnică și de purificare a antigenelor (Steiner și Sachs, 1934; Lumsden, 1950). Laurell și Link (1972) relevă anticorpi anticroier prin reacția de fixare a complementului, cu o frecvență semnificativ mai mare în SM decât în grupul-martor.

Progrese deosebite au fost obținute îndeosebi după ce s-a observat mielinotoxicitatea serului, provenit de la bolnavii cu SM.

Anticorpii antimielinici. Anticorpii antimielinici distrug specific tecile de mielină în culturile de țesut nervos.

Cînd se cultivă explante de cerebel de la șobolanul nou-născut, după aproximativ două săptămîni se pot identifica corpurile neuronilor, ale nevrogliilor și fibre mielinizate. Dacă în acest moment lichidul de cultură este înlocuit cu o mixtură care conține 25—50% ser de la animalele cu EAE, se produc modificări frapante. Celulele nevroglice se edemațiază și prezintă semne de degenerare. Tecile de mielină devin distorsionate, se fragmentează și se distrug. Neuronii — inclusiv axonii — rămîn intacti. Activitatea mielinotoxica este legată de o γ -globulină (Appel și Bornstein, 1967). Lezarea mielinei și a oligodendrogliilor mature este atît de selectivă, încît, dacă serul este înlocuit cu lichid de cultură, remielinizarea începe treptat în următoarele zile, ceea ce presupune integritatea oligodendrogliilor imature.

Determinarea efectului mielinotoxic al serului de la bolnavii cu SM, ca și al celor cu alte boli (Bornstein, 1968) a condus la următoarele rezultate (tabelul VII):

TABELUL VII

Boli demielinizante, alte boli ale SNC, normali	Mielino- toxicitate	Absența mielinotoxicității
SM „în puseu“	35	12
SM inactivă	1	37
Neuromielită optică	1	0
Neuropatie optică	1	3
Scleroză laterală amiotrofică	9	6
Encefalomielită postvaccinală	1	2
Alte boli ale SNC	1	26
Tumori ale SNC	2	0
Normali	2	30

Majoritatea serurilor din SM în puseu au activitate demielinizantă. Această activitate a fost considerată ca identică cu aceea a serului EAE.

Capacitatea serului în SLA de a induce demielinizarea a fost stabilită de Field și Hughes (1965). Cu această excepție, mielinotoxicitatea este aproape exclusiv restrinsă la bolnavii cu SM în perioada de exacerbare.

Lumsden (1972) susține valoarea diagnostică a testului mielinotoxicității, pe un lot de peste 500 de bolnavi cu SM. Lumsden clasifică rezultatele pozitive în „intense”, „moderate” și „discrete”. În ansamblu, 80% din bolnavi aveau rezultate pozitive. În plus, există o corelație între activitatea clinică și intensitatea mielinotoxicității. Bolnavii cu SM progresivă și de o durată mai lungă aveau mielinotoxicitate „intensă” în proporție de 100%.

Raine și colab. (1973) relevă, prin studii de microscopie, că demielinizarea prin serul SM este comparabilă cu cea realizată de serul EAE. Astfel, la 30—60 de minute după expunerea la serul SM, multe fibre mielinice sînt modificate, luînd un aspect „în amprentă”. Oligodendrogliele sînt afectate precoce (la 1—4 ore) sau mai tardiv (4—72 de ore de la expunere). După 1—2 ore, se observă o proliferare a astrocitelor, care înconjură atît axonii cu teacă de mielină normală, cît și fibrele în care demielinizarea este evidentă, fiind ulterior vizualizată „doborîrea” mielei de pe axonul structural normal. În citoplasma astrocitelor apar fragmente de mielină.

Se poate conchide că anticorpul demielinizant are o selectivitate exclusivă antioligodendroglie și antimielină centrală, fără să lezeze corpul neuronului, axonul sau oligodendrogliele imature.

Factorul inhibitor sinaptic. Bornstein și Crain (1965) au demonstrat dispariția potențialelor complexe din culturile de țesut nervos central, după expunerea la ser EAE sau SM. Pentru a se produce efectul blocant sinaptic este necesară prezența complementului. Serul uman normal nu modifică activitatea bioelectrică a culturii. Rezultate similare sînt obținute și de Cerf și Carels (1966).

Deoarece efectul inhibitor sinaptic este instalat mult mai rapid decît cel mielinotoxic, este probabil că factorul inhibitor sinaptic este deosebit de cel mielinotoxic (Bornstein, Lumsden, 1972; Caspary, 1977). Sonninen și colab. (1973) consideră că sinapsele centrale pot da o reacție imunologică încrucișată cu mielina, deoarece conțin proteină encefalitogenică, și sugerează existența unui blocaj imunologic al transmiterii sinaptice, corelat cu activitatea bolii.

Ambii factori descriși, fiind complement-dependenți și avînd o specificitate strictă, sînt anticorpi.

Alți autoanticorpi. Kuwert și Bertrams (1972) au demonstrat o activitate limfocitotoxică complement-dependență în serul bolnavilor cu SM, așa cum s-a întîlnit și în alte boli, probabil autoimune (lupus eritematos diseminat).

Investigînd 462 de bolnavi au găsit rezultate pozitive la 75%, în cazul limfocitelor autologe, și la 34%, pentru limfocitele homologe; rezultatele pozitive ale lotului-martor au fost de 7%. Importanța acestei descoperiri pentru elucidarea patogeniei SM este în discuție.

Rolul anticorpilor serici în patogenia bolii a fost amplu susținut de Lumsden (1972). El a subliniat că demonstrarea anticorpilor antimielinici se bazează pe date obținute asupra unui sistem mielinizat viu și că, în condițiile testului, o singură picătură de ser diluat 50% (sub 1 μ g γ -globulină) poate demieliniza o suprafață comparabilă cu cea a unei plăci de scleroză.

Totuși, extrapolarea acestor date la boala umană necesită rezerve, datorită pe de o parte absenței vaselor sanguine din culturi și, pe de altă parte, posibilității accesului anticorpului în substanța nervoasă perivenoasă.

Lumsden (1971) — folosind tehnici cu imunofluorescență — pe secțiuni la criostat de creier și măduvă nefixate, prelevate la câteva ore după decesul bolnavilor, localizează anticorpii (IgG, mai puțin IgM) la periferia plăcii, atașați de tecile de mielină. În substanța albă normală nu existau depuneri de imunoglobuline. Scăderea intensității fluorescenței spre partea exterioară a marginilor plăcii și spre substanța albă învecinată se conformează aparent unui gradient de difuziune, cu o intensitate mai mare orientată spre centrul plăcilor unde în cele recente se găsește constant o venă. Anticorpii serici ar difuza prin pereții subțiri ai acestui vas, aderând de „țintă” — membrana oligodendrogliei — și de lamelele de mielină, în prezența complementului. Urmează lezarea oligodendrogliilor și dezagregarea lamelară a mielinei. În această concepție, anticorpul antimielinic reprezintă factorul major în geneza demielinizării.

Imunitatea celulară. Implicarea mecanismelor imune de tip celular (celular mediate, de tip hipersensibilitate tardivă) în patogenia SM este consecința unor direcții multiple de investigații:

1. Analogia — dealtfel parțial acceptată — între encefalita alergică experimentală, care apare ca un rezultat al reacțiilor celular-mediate la proteina bazică a mielinei centrale, și SM (Alvord, 1970).

2. Prezența limfocitelor în locurile de leziune în SM.

3. Modificări ale funcțiilor și populațiilor de limfocite.

4. Asemănarea dintre SM și unele boli autoimune celular-mediate.

Rezultatele obținute în encefalita alergică experimentală au precizat unele date fundamentale:

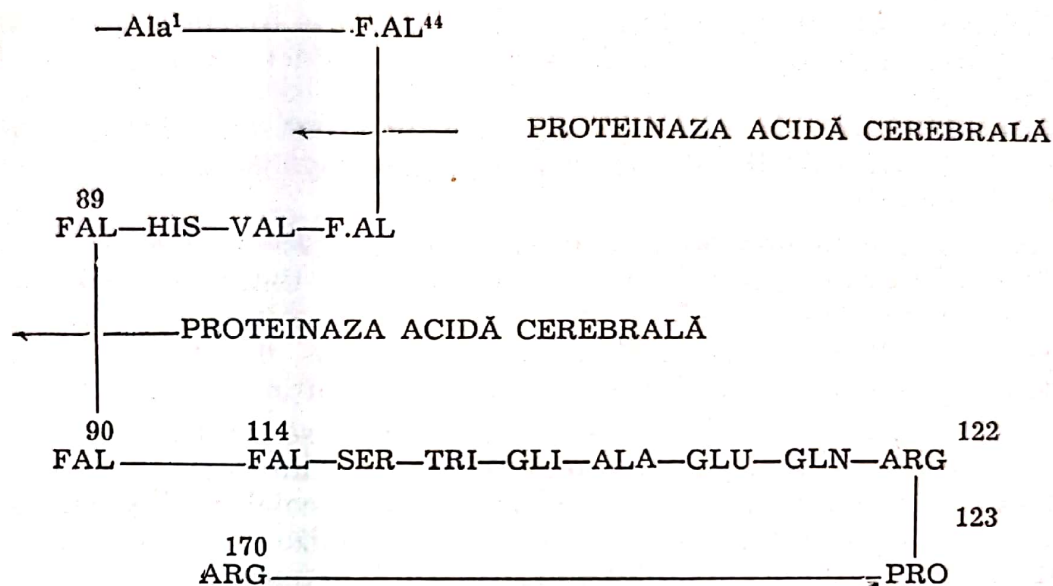
- a) caracterul autoantigenic al componentelor sistemului nervos central, antigenele din SNC fiind de tip „inaccesibil” sau „self-sechestrat”;

- b) posibilitatea desfășurării reacțiilor imune în nevrax, prin traversarea barierei hematoencefalice de către celulele imunocompetente.

Apariția unui antigen după perioada critică de recunoaștere embrionară include posibilitatea neidentificării ca „self”. Mielina apare abia din luna a patra a vieții fetale, mai întâi în rădăcinile ventrale, apoi în cele dorsale și ulterior în fasciculele măduvei. Mielinizarea este incompletă la naștere și ea continuă, probabil, cât timp se produce o creștere volumetrică a creierului.

Antigenicitatea mielinei este conferită de proteina bazică encefalitogenică (PBE). PBE are o greutate moleculară de 18 000, reprezentând aproximativ 40% din totalul proteinei mielinice. Encefalitogenicitatea PBE, demonstrată prin capacitatea de a produce EAE când este injectată

împreună cu adjuvant Freund, este legată de absența sa din creier în timpul perioadei recunoașterii și instalării toleranței față de self. Este posibilă însă și o reactivitate încrucișată cu alte antigene, probabil virale. Secvența principală encefalitogenică a putut fi izolată de către Carnegie și Dunkley (1975), care au elaborat următoarea reprezentare:



PBE este preferențial lezată prin acțiunea proteinazei acide, a cărei hiperactivitate în cazurile acute de SM este documentată (Davison și Kuzner, 1977).

Nu se cunoaște însă forma sub care factorul encefalitogenic este „prezentat” aparatului imun (moleculă de proteină bazică sau secvență peptidică determinantă). Studiile lui Dickinson și colab. (1972) de microscopie electronică au arătat că lamelele de mielină separate de axoni și glia satelită, prin ultracentrifugare, sînt instabile fizico-chimic, eliberînd peptidele encefalitogenice. Totuși, nu avem încă date despre evenimentele care conduc *in vivo*, în SM, la eliberarea factorului (sau factorilor) encefalitogenic. Rastogi și colab. (1978) au reușit să identifice două antigene specifice în creierul bolnavilor cu SM — unul prezent în microzomi și citosol, celălalt prezent numai în citosol.

Participarea limfocitelor în patogenia SM. Infiltratele perivasculare cu limfocite și plasmocite sînt invariabil prezente în evoluția plăcii. Migrarea celulelor infiltrante între venulele centrale și zonele periferice ale plăcii a fost recunoscută prin imunofluorescență (Lumsden, 1972).

Studiul limfocitelor rezultate de la bolnavi cu SM a fost întreprins inițial în două direcții principale: (a) citotoxicitatea limfocitelor în culturile mielinizate și (b) testele de imunitate celulară *in vitro* (transformare blastică, de inhibiție a migrării). S-au adăugat, ulterior, cercetări privind subpopulațiile de limfocite în sînge și LCR.

Citotoxicitatea. Posibilitatea transferului EAE prin limfocite sensibilizate antimielină a fost demonstrată (Paterson, 1968). Această reușită a impus investigarea citotoxicității limfocitelor din SM în culturile mielinizate de SNC. Comportarea limfocitelor din SM în culturi mieli-

nizate de SNC a fost analizată de Lumsden (1971) în microscopie electronică. De la început se poate face o diferență între unele limfocite care se insinuează profund în cultură, probabil prin chemotactism, și care vor ataca mielina și marea majoritate a limfocitelor care rămân superficial și pot fi cu ușurință îndepărtate — limfocite nesensibilizate. Limfocitele sensibilizate sînt sub 0,1% din total.

Limfocitele aderente suferă o transformare blastică, și se dispun între fibrele adiacente. Tecile de mielină în contact cu limfocitele încep să arate după 24 de ore semne de leziune în aceste zone. Edemul și distrugerea oligodendroglilor se asociază mielinolizei. Modificările sînt mai puțin intense decît cele observate prin adăugarea în culturile mielinizate de ser EAE.

Atracția între lamelele de mielină dezagregate și membrana limfocitelor sensibilizate este atît de accentuată, încît limfocitele au adesea o teacă completă, multilamelară, de mielină. Limfocitele sensibilizate pot să fagociteze prin activitate filopodială lamelele de mielină desprinse (microfagocitoză a liniilor intraperiodice care conțin proteina bazică).

În cultura mielinizată, este dovedită deci sensibilizarea unei porții din limfocite la antigenele tecii de mielină, limfocite care sînt agresoare pentru sistemul mielinei. Recent, Wray și colab. (1976) au demonstrat, prin injecții intraoculare de celule sensibilizate la proteina bazică, demielinizarea *in vivo* a fibrelor intraoculare la iepure.

Teste de imunitate celulară. Testul transformării blastice. Testul apreciază transformarea blastică a unei porții din limfocite la stimularea cu fitohemaglutinină (PHA). Transformarea blastică implică creșterea sintezei ARN sau ADN, care poate fi determinată prin încorporarea timidinei sau uridinei marcate radioactiv. Koulischer și colab. (1966, 1968) remarcă o reducere a transformării blastice, în special la bolnavii în puseu, sugerînd că în puseu limfocitele devin inapte să răspundă la un stimul nespecific. Date asemănătoare sînt cele ale lui Knowles și colab. (1968), care compară rezultatele din SM cu cele din boala Hodgkin, leucoza limfatică cronică și sarcoidoză. Tratamentul imuno-depresor normalizează transformarea blastică (Cendrowski și Niedzelska, 1970).

Deprimarea transformării blastice este considerată de Stjernholm și colab. (1970), Field și Caspary (1971), ca determinată de prezența unei α_2 -globuline, prezentă în serul bolnavilor cu SM, factor depresiv (toxic) limfocitar.

Existența unor limfotoxine a fost atestată în plasma bolnavilor cu SM și de Ellison și colab. (1975).

Transformarea blastică în prezența antigenului PBE. Dacă limfocitele din sângele periferic al unei persoane sensibilizate sînt puse în prezența antigenului specific, unele se transformă în celule blastice (Pearmin și colab., 1963). Testul este considerat corespondent *in vitro* al fenomenelor care se succedă *in vivo*, în cursul reacției de hipersensibilitate tardivă. Deoarece în SM antigenul nu este sigur cunoscut și, așa cum am arătat, nici eventuala formă de „prezentare”, cercetările au investigat sensibilizarea limfocitelor față de proteina bazică encefalitogenică și față de peptidul din PBE.

TABELUL VIII

Rezultatele studiilor sensibilizării limfocitelor față de proteina bazică encefalitogenică și față de peptidul de proteină bazică encefalitogenică (după Kallen și colab., 1976)

Autori	Antigen		Nr. bolnavi SM	Lot de control		Rezultate
	Tip	Doza g/ml		Martori sănătoși	Nr. bolnavi cu afecțiuni diverse ale SNC	
Behan și colab. (1968)	PBE		6	7	10	Negative pt. bolnavii cu SM
Hughes și colab. (1968)	PBE	0,008—25	10	12	12	Idem
Dau și Peterson (1970)	PBE	50	31	21	7	Mai frecvent pozitive pt. lotul SM decât pt. lotul de control
Kibler (1971)	PBE		14		9	Negative pt. SM
Kibler (1971)	Peptid din PBE		15		10	Idem
Webb (1974)	PBE PBB*		25	11	19	Pozitive în caz de SM refractară la steroizi
Offner și colab. (1974)	PBB	200	12	10	0	Negative
Lisak (1974)	PBE	10—15	17	6	14	Negative. Pozitive pt. unele encefalomielite acute
Youngchaiyud Frick și colab. (1974)	PBE PBB	5 25	18 40	13 26	21 29	Negative Pozitive în SM și boli acute ale SNC

* PBB — proteină bazică bovină.

După cum se observă, rezultatele nu pledează pentru calitatea antigenelor de a induce transformarea blastică și nici pentru existența sensibilizării limfocitelor la aceste antigene.

Eliberarea unor mediatori solubili (limfokine), după contactul limfocitelor (celulele „T”) cu antigenul specific, este măsurată prin teste de inhibiție a migrării. Sînt cunoscute cel puțin două limfokine: „MIF” — care inhibă migrarea macrofagelor și „LIF” — care inhibă migrarea polimorfonuclearelor. Testele de inhibiție a migrării reflectă răspunsul *in vivo* al macrofagelor și al altor celule la limfokinele produse de celulele „T”, redînd astfel o măsură a activității celulelor imune efectoare (Nathanson, Panitch, 1978).

Și în cazul testelor de inhibiție a migrării au fost utilizate mai multe antigene, față de care s-a presupus sensibilizarea limfocitelor: extract de creier uman, PBE, peptide din PBE.

Rezultatele unor studii sînt redată în tabelele IX și X (după Kallen, 1976).

După cum se poate observa, și prin aceste teste nu se realizează un acord asupra sensibilizării *in vitro* a limfocitelor din SM la proteina

TABELUL IX

Rezultatele testului de inhibiție a migrării macrofagelor în SM

Autori	Sursa macrofagelor	Antigen		Nr. bolnavi cu SM	Lot de control		Rezultate
		Tip	Doză g/ml		Sănătoși	Nr. bolnavi cu afecțiuni diverse ale SNC	
Bartfeldt, Atoynatan (1970)	Plămîn uman	EEH*		15	6	13	Pozitive, în special în SM activă.
Rocklin (1971)	Plămîn cobai	PBE	10	11	21	34	Pozitive în SLA Pozitive la 3/11 în SM; Pozitive la 4/4 în encefalomielite acute; Pozitive la 6/9 din AVC. Negative
Behan (1972)	Plămîn cobai	PBE	10—25	28	6	31	
Sheremata și colab. (1973)	Plămîn cobai	PBB PBE	10	48	24	0	Pozitive pt. SM.
Sheremata, (1976)	Plămîn	PBE	10	100	50	48	Pozitive în SM. Pozitive în 5/15 AVC

* EEH — extract de creier uman.

TABELUL X

Rezultatele testului de migrare a leucocitelor

Autori	Antigen		Nr. bolnavi cu SM	Lot de control		Rezultate
	Tip	Doză g/ml		Sănătoși	Nr. bolnavi cu afecțiuni diverse ale SNC	
Strandgard, Jorgensen (1972)	PBE	100	12	6	12	Negative
Myers, Ellison (1973)	PBE		86	30	66	Pozitive în SM activă 17/27; în SM staționară 11/59. Negative la lotul de control.
Alvord și colab. (1974)	PBE	12—90	1	1		Pozitive pt. SM. Negativ pt. martor
Berg (1975)	PBE	10—250	88	37	32	Pozitive pt. SM în 31/88, în special în forma cronic-progresivă

bazică encefalitogenică sau la peptidul encefalitogenic extras din PBE sau la extractul de creier.

Myers și colab. (1975) au descris însă sensibilizarea limfocitelor la oligodendrogliele umane, demielinizarea fiind secundară lezării imunologice a oligodendrogliei.

Celulele blastice „T” participă la activarea macrofagelor și influențează celulele blastice „B”. Prin această cooperare cu celulele „T”, celulele „B” se diferențiază, la rîndul lor, în celule efectoare, care sintetizează anticorpi.

Celulele „T” sînt implicate în răspunsul imun mediat prin celule (hipersensibilitate întîrziată), iar celulele „B”, care sintetizează imunoglobuline specifice, în răspunsul imun prin anticorpi umorali.

Celulele „T” se pot transforma în celule blastice, fie printr-o stimulare nespecifică (sub influența PHA, de exemplu), fie în mod specific, sub acțiunea antigenului. Celulele blastice „T” se diferențiază în celule efectoare, cum sînt limfocitele mici de memorie, sau celule de tip limfoblastic citotoxice.

Subpopulațiile limfocitelor periferice. Limfocitele din sîngele periferic pot fi divizate în subpopulații, conform cu diferiți markeri și cu funcțiile deosebite. Celulele „T” (*thymus dependent cells*) formează spontan rozete în amestec cu hematii de oaie.

Celulele „B” (*bone marrow derived cells*) sînt distinse prin tehnici de imunofluorescență pentru imunoglobulinele de pe suprafața lor. Ele formează rozete în amestec cu hematii „acoperite” cu componenta C_3 a complementului.

O creștere ușoară a celulelor „B” — în special în puseu — a fost descrisă de Lisak (1975) și Oger (1975), în timp ce, celulele „T” sînt nemodificate sau scăzute (Oger, 1975; Sandberg-Wollheim, Turesson, 1975; Lisak, 1975).

Platz (1977) găsește un procentaj asemănător al celulelor „T”, la bolnavi cu SM și normali. El constată o ușoară creștere a celulelor „B”, explicabilă prin frecvența unor infecții intercurrente în SM sau prin activarea celulelor anticorpoformatoare.

Creșterea celulelor „B” a fost descrisă și în artrita reumatoidă, lupusul eritematos diseminat, purpura trombocitopenică idiopatică, considerate ca afecțiuni posibil autoimune.

Scăderea funcției celulelor „T” este regăsită de Knight (1977) la bolnavi în evoluție acută rapidă. Offner și colab. (1978), Utermohlen și colab. (1978) remarcă că, procentul celulelor „T” „avide” (active), care ar reflecta mai fidel competența imună celulară decît procentajul celulelor „T” „totale”, este modificat în SM. Celulele „T” „avide” sînt cele care formează rozete cu un număr mai mare de hematii. Celulele „T” „totale” nu ar fi reduse în SM față de lotul-martor (Offner, 1978).

Reacția de recunoaștere la o linie celulară allogenetică limfoidă (CLA 4) este redusă în SM (Knight, 1975). Aceasta presupune că recunoașterea limfocitelor este modificată în SM. Într-un studiu care investighează sensibilizarea cutanată față de limfocitele autologe, Morariu și Böhm (1973) obțin rezultate pozitive la 77% din bolnavii cu SM și la 3% în lotul de control.

Modificări asemănătoare ale reactivității limfocitare mixte, ca și sensibilizarea la limfocitele autohtone sînt întîlnite și în artrita reumatoidă și lupusul eritematos sistemic. Ele ar fi consecința unor alterări ale mecanismelor recunoașterii *self*-ului (Knight, 1977). De remarcat că pot fi corectate prin factor de transfer sau prin imunodepresie.

... În LCR, procentajul celulelor „T” este mai mare decât în sânge, ceea ce ar sprijini existența rolului răspunsului imun local în SM. Capacitatea imunologică a celulelor „T” din LCR ar fi însă scăzută după datele lui Sandberg-Wollheim-Tureson (1975).

În ansamblu, rezultatele înclină spre afirmarea unei afectări a celulelor „T” și spre o creștere a celulelor B, comune bolilor autoimune, categorie în care creatorii conceptului patologiei autoimune — Mackay și Burnet — considerau printre bolile probabile și SM.

Deprimarea funcției celulelor „T” poate reflecta un defect determinat genetic al acestora, care alterează capacitatea de a recunoaște unele antigene, de exemplu paramyxovirusuri sau unele autoantigene. Ea poate fi consecința blocării unui receptor de pe suprafața limfocitelor de către fragmente ale unui antigen. Ambele mecanisme permit declanșarea unui răspuns în anticorpi, cu creșterea unor titruri de anticorpi (rujeoși) și persistența antigenului, și ar permite, de asemeni, persistența antigenului (PBE) și sinteza anticorpilor antimielinici.

Asocierea SM cu alte boli. S-a afirmat că o boală autoimună are, printre alte caractere generale, și pe acela de a se asocia cu alte entități care pot fi acceptate ca autoimune. Pentru SM se semnalează asocieri cu lupusul eritematos diseminat, miastenia, anemia hemolitică autoimună. Baker și colab. (1972) relevă coincidența SM cu o altă boală presupus autoimună la 9 din 326 de bolnavi studiați.

O frecvență mai mare a uveitei la bolnavii cu SM decât în rândul populației generale a fost repetat afirmată (Haar, 1962; Breger și Leopold, 1966). Recent, prima dovadă anatomică a acestei asocieri a fost adusă de Arne și colab. (1978), uveita precedând semnele de SM.

Tot recent o boală demielinizantă a fost descrisă în asociere cu angiopatia amiloidă difuză a sistemului nervos central (amiloidul poate, în unele situații, să fie compus din complexe antigen-imunoglobuline). Se sugerează că poate fi o variantă a SM (Heffner și colab., 1976).

Riscurile asamblării datelor incomplete și adesea contradictorii despre participarea fenomenelor imunologice în SM sînt evidente.

Vom reda concepția lui F. Seitelberger (1967—1970), care indică o desfășurare în trei stadii.

Stadiul I — reprezintă etapa în care antigenul encefalitogenic este prezentat sistemului imun (reamintim că atît acest antigen este ipotetic, cît și modul în care ar fi eliberat din nevrax). Pătrunderea antigenului în circulația generală, recunoașterea sa ca *nonself* va declanșa sinteza autoanticorpilor specifici și reacții de hipersensibilizare tardivă. Persistența stimulului antigenic determină perpetuarea răspunsului imun.

În **stadiul II** — latent — se realizează întîlnirea între antigenul encefalitogenic și anticorpi (demyelinizanți), la nivelul pereților vaselor cerebrale, în special în vene. Modificarea permeabilității vasculare facilitează trecerea anticorpilor, a complexelor antigen/anticorp, a celulelor sensibilizate și fixarea lor preferențială pe sistemul mielinic, perivenos.

Reacția imunologică potențială devine manifestă prin participarea complementului (**stadiul III** — manifest).

În afara acestei căi sanguine, se acceptă și calea LCR, cu difuziunea periventriculară a autoanticorpilor.

Prognosticul sclerozei multiple. SM este obișnuit privită ca o boală care evoluează, cu recăderi și remisiuni, spre o invaliditate accentuată și o reducere a duratei de viață.

Această imagine nu este desigur cu totul corectă; ea reprezintă probabil numai un sector al unui spectru la al cărui capăt opus se află formele benigne sau oprite în evoluție ale bolii. Dealtfel, încă Charcot sublinia: „*Enfin il n'est pas rare de voir des intermissions complètes qui ont pu faire espérer une guérison définitive*“.

Desigur că, principala întrebare care se ridică pentru clinician se referă la calitatea supraviețuirii după debutul unei SM.

Înainte de a aborda unele aspecte ale prognosticului SM, devin utile unele definiții, adecvate după McAlpine (1968):

Debut — primul sau primele simptome, indiferent de durată.

Puseu (recădere) — apariția de noi simptome, sau reapariția unor simptome remise după debutul bolii.

Remisiune — ameliorarea parțială sau dispariția simptomatologiei.

Stadiu latent — intervalul dintre debut (sau primul puseu) și recădere.

Stadiu progresiv — perioada în care simptomatologia se intensifică.

Prognosticul primului puseu. Frecvența remisiunii în primul puseu depinde de proporția cazurilor „tipice“. Aproximativ 90% din bolnavi se ameliorează după primul puseu. Totuși, Kurtzke și colab. (1973), pe un lot selecționat — 527 de militari, diagnosticați în timpul stagiului —, relevă că în cursul spitalizării evoluția puseului inițial a fost următoarea: ameliorați, 24%; staționari, 62%; agravați, 14%. Principalii factori care par legați de ameliorare ar fi: durata scurtă a puseului până la internare, afecțarea severă senzitivă, gravitatea puseului la internare.

Frecvența puseurilor. Frecvența puseurilor este extrem de variabilă, de la perioade în care apar „în ciorchine“, după expresia lui Andersen, până la forme staționare pe câteva decenii. S-a menționat o „fază a puseurilor“, întâlnită la cei mai mulți bolnavi în primii ani ai bolii.

Frecvența puseurilor a fost stabilită în special prin studii retrospective sau prin combinarea celor retrospective cu urmărirea prospectivă a bolnavilor.

În primii ani, frecvența este în medie de 0,4—0,5 pe an (Müller, 1949; McAlpine și colab., 1965).

Frecvența puseurilor depinde nu numai de metoda de obținere a datelor, inclusiv de modul diferit în care este definit puseul, dar și de intervalul la care este examinat bolnavul, reducerea acestui interval tinzând să ducă la o mărire a frecvenței puseurilor. Frecvența nu pare corelată cu vârsta la debut sau cu sexul.

Relația dintre durata bolii și prognosticul unui puseu a fost studiată de Broman și colab. (1972), care găsesc o regresie importantă a simptomatologiei la peste 50% din bolnavii cu o durată a bolii sub 10 ani și la numai 25% din cei cu peste 10 ani de evoluție a bolii.

Tendința la remisiune este remarcabilă pentru semnele de nervi cranieni și pentru cele senzitive și sfincteriene, și mai bună pentru monohemipareză, comparativ cu parapareza (Thygesen, 1953).

Durata stadiului latent. Durata dintre debut și prima recădere sau dintre puseurile următoare este variabilă de la un bolnav la altul. Astfel,

unii au puseuri la 3—4 luni, în timp ce alții au un stadiu latent de peste 20 de ani (43 de ani într-un caz al lui von Hoesslin — cit. de Thygesen).

Prognosticul puseurilor ulterioare. Factorul decisiv este, în primul rând, durata puseului anterior internării (Kurtzke, 1970; Müller, 1949, Thygesen, 1953). Müller observă ameliorare la numai 6% dacă puseul depășea un an. Kurtzke remarcă ameliorare la 87% când puseul dura de mai puțin de 7 zile, la 38% când durată era între 15 și 31 de zile, la 7% — între 1 și 2 ani și la nici un bolnav după 2 ani (apreciere conform scalei de invaliditate).

Referitor la *prognosticul simptomelor*, proporția celor care se remit este în mod asemănător corelată duratei puseului.

Semnele care s-ar ameliora cel mai frecvent sînt cele care pot fi atribuite unei leziuni de dimensiuni mici: neuropatia optică, oftalmoplegia internucleară, diplopia, paralizia facială periferică.

În general, odată cu prelungirea bolii, puseurile au o durată mai lungă și se remit mai puțin.

Prognosticul puseurilor mai poate fi modificat și de vîrsta bolnavului, Müller remarcînd după al doilea sau al treilea puseu, o tendință mai accentuată pentru intrarea în stadiul progresiv, la bolnavii mai în vîrstă.

Stadiul progresiv. Deteriorarea progresivă poate fi rezultatul unei evoluții cu puseuri care au devenit mai lungi și s-au remis mai puțin. Intrarea în această fază de progres relativ lent permite observarea unei evolutivități constante, care poate fi reprezentată prin curbe liniare sau exponențiale (Fog și Linnemann, 1970), fiind posibilă la 75% din bolnavi pronosticarea evoluției pe baza aspectului inițial al curbei (Fog, 1972). Alteori, în medie la 10%, debutul este insidios, cu evolutivitate lentă.

Șansele de evoluție progresivă de la început sînt corelate cu vîrsta; astfel, după McAlpine, 1972, peste 75% din cei care evoluează progresiv au peste 30 de ani la debut.

Severitatea bolii. Criteriile de apreciere a severității bolii au inclus capacitatea de lucru a bolnavului (Thygesen, 1953) sau gradul de mobilitate (McAlpine și Compston, 1952). Ulterior, s-a recurs la sisteme mai complexe, bazate pe evaluarea analitică a simptomatologiei (Fog, 1965; Pedersen, 1965; Kurtzke, 1965, 1970).

Se înregistrează, global sau separat, starea diverselor componente ale SNC, acordînd fiecărei disfuncții, conform unui cod, un punctaj. Repetarea examinării la intervale determinate ar permite trasarea curbelor de evolutivitate, care reflectă activitatea bolii.

Studiile, deși au folosit scale variate de apreciere a incapacității, au stabilit concordant că tendința la agravare se accentuează în timp. După cîțiva ani de boală, aproximativ 50% din bolnavi sînt incapacitați (Percy și colab., 1968; McAlpine și Compston, 1952). Deși un acord unanim asupra factorilor care influențează instalarea precoce a incapacității nu a fost realizat, mulți înclină să accepte opiniile lui McAlpine (1972): a) evoluție progresivă de la început; b) recuperarea incompletă după puseul inițial sau după primele puseuri; c) persistența semnelor piramidale, cerebeloase sau sfincteriene din perioada de început a bolii; d) debutul mai tardiv, în special la bărbați; e) puseuri frecvente. S-a afirmat

că prezența antigenului Dw₂ este mai frecventă la cei cu deteriorare rapidă (Dupont și colab., 1976).

Durata supraviețuirii. O primă metodă de a stabili durata supraviețuirii a fost aceea de a înregistra durata bolii la cei decedați, metodă desigur nu întru-totul adecvată.

Redăm — după Tygesen (1953) — un tabel al unor astfel de studii (tabelul XI).

Durata medie a supraviețuirii în SM

TABELUL XI

Autor	Anul	Nr. bolnavi decedați	Durata medie a bolii
Curtius	1933	100	10 ani
Brain	1936	11	12 ani și 5 luni
Drobens	1937	46	12 ani și 5 luni
Sällström	1942	285	9 ani și 2 luni
Carter	1950	46	13 ani

Urmărirea prospectivă a bolnavilor oferă, așa cum era de așteptat, durate cu mult superioare.

Durata medie a supraviețuirii în SM

TABELUL XII

Autor	Anul	Nr. bolnavi decedați	Durata medie a bolii
Allison	1950	40	22 de ani
Hyllested*	1961	2 731	25—29 de ani
Leibowitz	1972	282	17,7**—22 de ani

* Autorul consideră că la peste 50% din bolnavi, diagnosticul a fost stabilit la peste 7 ani după debutul clinic.

** Primul număr se referă la cei decedați prin cauze legate de SM, al doilea la cei decedați prin cauze independente de SM.

Mortalitatea anuală medie a bolnavilor este de 3—4% (Dean, 1965; Leibowitz, 1972). Un studiu mai nou al cauzelor de deces, efectuat pe 73 de cazuri (Leibowitz, 1972), a arătat că 47 au decedat prin cauze legate de SM (pneumonii, escare infectate, infecții urinare, sinucidere, evoluție bulbară acută) și 26 prin alte cauze, de exemplu infarct de miocard.

S-a constatat că după 10 ani, 29,3% din bolnavi au decedat, față de 9,9% în populația generală, excesul de mortalitate fiind datorat deceselor prin cauze dependente de SM.

Factorii care pot influența durata bolii au fost analizați, fără a se ajunge la un acord.

Sexul nu ar fi determinant. Debutul după 40 de ani ar permite o durată mai lungă a bolii după Carter, (1950); mortalitatea dependentă de SM este însă egală la cei peste și la cei sub 30 de ani la debut (Leibowitz, 1972). Evoluția progresivă de la debut (43% din bolnavi decedați în 15 ani în statistica lui Thygesen, 1953) este defavorabilă, fără să

aibă aceeași semnificație în studiul lui Leibowitz, (1972). Instalarea perioadei de progresivitate este însă de prost augur (Müller, 1949).

Prognosticul vital este agravat de prezența tulburărilor psihice sau a semnelor de leziune medulară transversă. Pentru ultima localizare, Carter (1950) notează decese la toți sub 3 ani. Gradul de invaliditate este pentru Leibowitz (1972) și Hyllested (1961) factorul major de risc al decesului prin cauze legate de SM.

Speranța de viață a bolnavilor cu SM — preferată în exprimarea rezultatelor printre alții de Kurtzke 1970) — este în general apreciată la 20—25 de ani. Pe un lot selecționat (foști militari, diagnosticați în cursul stagiului) 3/4 sînt în viață la 20 de ani de la debut și 2/3 la peste 25 de ani, ceea ce sugerează că durata medie a bolii ar fi de aproximativ 35 de ani, prognostic probabil prea optimist.

Deși tendința la prelungirea duratei de viață în SM este indiscutabilă față de începutul secolului, este evident că SM reduce durata de viață, fiind asociată cu o mortalitate de 2—3 ori mai mare decît a populației generale.

Tratamentul sclerozei multiple. Criteriile unui tratament eficient sînt diferit concepute. Majoritatea consideră drept argumentul cel mai important al eficacității, prevenirea unor noi puseuri sau a evoluției progresive (Merritt, 1963; Alvord, 1970; Broman, 1970; Mareș și Nisipeanu, 1973). Trebuie reținută însă opinia lui McAlpine, care, justificat, încadrează printre obiectivele tratamentului nu numai prevenirea recăderilor, dar și controlul episodului acut, astfel încît riscul incapacității să fie redus sau eliminat.

Încercările terapeutice reflectă necunoașterea etiopatogeniei bolii, dificultățile care provin din caracterul imprevizibil al evoluției SM pe o perioadă lungă și lipsa criteriilor obiective de apreciere a acestei evoluții. Recent, Dowling și Cook (1976) propun urmărirea a trei componente serice — proteina C reactivă, proactivatorul C₃ și orosomucoidul —, considerate ca reactanți ai fazei acute a inflamației. În perioada de activitate clinică a bolii, nivelurile acestora sînt semnificativ ridicate.

După cum se cunoaște, o strictă corelație între simptome și leziuni este inadecvată pentru explicare evoluției; leziunile pot să preceadă cu mult simptomatologia, ceea ce implică observația că absența modificărilor neurologice nu este identică cu absența evolutivității bolii (Thompson, 1969; Zilkha, 1970); odată instalată glioză, o remisiune nu pare dependentă de tratament.

Principalele tendințe ale tratamentului SM, subordonate ipotezelor patogenice, sînt următoarele:

Tratamentul imunodepresor. ACTH-corticosteroizii. Introducerea acestor medicamente a fost recomandată de corelația — neconfirmată — între insuficiența suprarenaliană și SM, ca și de rezultatele obținute în prevenirea sau remisiunea EAE cu ACTH sau glucocorticosteroizi (Alexander, 1961; Rinne și colab., 1968; Vasilescu și colab., 1968; Eisen și Norris, 1969; Kott, 1972). Studiul în cooperare (Rose și colab., 1970) conchide asupra superiorității ACTH față de placebo în puseu. Dozele de 80 u.i. ACTH i.m. zilnic, pe termen scurt, accelerau ameliorarea, fără a se putea afirma dacă în final această ameliorare este mai importantă decît cea prin placebo.

Utilizarea prelungită a ACTH nu este recomandată. Printre complicațiile tratamentului cronic cu ACTH, Cass și colab. (1966) au citat osteoporoza, insuficiența suprarenaliană, infecțiile bacteriene, diabetul steroid, reacțiile psihotice.

De asemenea, poate fi întâlnită miopatia steroïdică (Hagstrom, 1961; Rinne și colab., 1968), ceea ce ar recomanda controlul electromiografic repetat la cei în cură cronică. Dozele acceptate pentru puseu sînt de 80—120 u. i., preferabil administrate în perfuzie i.v.

Rezultate favorabile au fost comunicate și cu ACTH de sinteză. Este administrat în doze de 0,5—1 mg zilnic, în episodul acut, în medie 30 de zile (Liversedge, 1977).

Prednisonul. Corticoterapia orală în puseu este larg recomandată (Alpers și Mancall, 1971; Liversedge, 1977). În cazurile cronice, progresive, rezultatele sînt puțin evidente (Fog, 1965; Bauer, 1969). Modul indicat de administrare este cel în priză unică alternantă, prin care se realizează cel mai redus grad de interferare a secreției cortizolice endogene. Doza este de 100 mg, durata tratamentului fiind de 1—3 luni (Mareș și Nisipeanu, 1973; Nisipeanu, 1974; Liversedge, 1977). Este probabil ca o parte a efectului steroizilor să fie cel de reducere a reacției exsudative, eliminînd astfel presiunea locală și prevenind lezarea axonilor în fibrele parțial afectate.

Cităm o concluzie pe care o împărtășim, ca reflectînd adecvat cunoștințele actuale asupra corticoterapiei orale: „poate cel mai corect mod de a caracteriza experiența multor clinicieni este de a afirma că o ameliorare semnificativă pare să survină coincident cu administrarea corticoizilor, suficient de frecventă pentru a-i recomanda” (Poser, 1972).

Administrarea subarahnoidiană a corticosteroizilor a fost preconizată pentru a obține o concentrație mai ridicată în LCR și, deci, o activitate locală mai intensă (Alexander și colab., 1961). Introducerea metilprednisolonului a fost urmată de o serie de rezultate contradictorii. Lance (1969) și Van Buskirk (1964) au remarcat influențarea favorabilă a spasticității, cel puțin tranzitoriu. În formele progresive rezultatele sînt îndoielnice (Kott, 1972).

Complicațiile administrării subarahnoidiene — arahnoidite adezive, meningite, paralizii vezicale tranzitorii (Nelson, 1976) —, ca și divergențele referitoare la realizarea unei concentrații persistent ridicate a steroidului la o distanță mai mare de la locul injectării, au restrîns această modalitate terapeutică. Asocierea cu chlorambucilul este recomandată de Sigwald și colab. (1973).

Dacă se acceptă că principalele modificări imunologice în SM se desfășoară intranevraxial, atingerea unui nivel ridicat al imunodepresorului în LCR este, în continuare, un obiectiv indicat, posibil cu un medicament mai activ.

Dowling și colab. (1980) propun utilizarea metilprednisolonului în doză mare pe cale intravenoasă (250 mg la 6 ore) în puseu.

Imunodepresoarele propriu-zise (6-mercaptapurina și azathioprina (imuran). Introduse în 1966 (Bornstein), cele două antipurinice au făcut obiectul unor studii numeroase (Tucker și Kappahn, 1969, Söllner și colab., 1969, Dau și Peterson, 1971, Cendrowski, 1969—1971, Davis și

colab., 1972; Marteau, 1971, Frick și colab., 1971, Faure 1971, Silberberg și colab., 1973, Grüniger și Mertens, 1973, Nisipeanu, 1974).

Rezultatele nu au fost apreciate ca justificând azathioprina la cei în evoluție progresivă, iar pentru tratamentul puseului pare inferioară corticoterapiei.

Studiul recent al lui Aimard și colab. (1978) pe un lot de 77 bolnavi, dintre care unii au fost tratați peste 10 ani, aduce date în sprijinul administrării azathioprinei, la cei cu evoluție în puseuri. Față de lotul martor, bolnavii care au primit azathioprină au înregistrat mai puține puseuri. De asemeni, s-au obținut o prelungire a evoluției înainte de intrarea în faza progresivă a bolii, creșterea numărului de cazuri staționare și reducerea invalidității. În forma progresivă nu s-au înregistrat însă rezultate favorabile. O concluzie asemănătoare este formulată de Ellison și Nyers (1980). Antipurinicele pot fi luate în considerație la bolnavii care au rezistență sau contraindicații pentru corticoterapie.

Doza utilizată a fost în medie de 2,5 mg/kilocorp pe zi, durata tratamentului fiind de la câteva săptămâni la câțiva ani.

Efectele adverse, inclusiv favorizarea infecțiilor virale, au fost reduse, relevând buna toleranță a bolnavilor cu SM la antipurinice.

Azathioprina mai poate fi asociată cu alte imunodepresoare sau cu prednisonul, în diverse scheme de imunodepresie.

O astfel de schemă de „imunosupresie maximă” (Brendel și colab., 1972) include: drenajul canalului limfatic toracic (8 zile) și ulterior, prednison 150—250 mg zilnic, azathioprină 200 mg zilnic și ser antilinfocitar 500 mg zilnic. Rezultatele nu au fost satisfăcătoare pentru bolnavii în evoluție lentă, dar într-o schemă asemănătoare. Frick și colab. (1971) remarcă absența agravărilor pe o perioadă de 10—27 luni. Datorită dificultăților ridicate de complexitatea schemei și de riscurile pe care le grevează, schemele de „imunosupresie maximă” sînt foarte rar utilizate.

Alchilante. Chlorambucilul. Testat de Dereux și colab. (1969), Cendrowski (1969), Arnould (1970), Arne și Noble (1970) și în asociere cu alte medicamente (cu ciclofosfamidă — Febvre-Rosso, 1971; cu metilprednisolon, subarahnoidian —: Sigwald și colab., 1973), chlorambucilul întrunește aprecieri în special în concluziile lui Arnold și colab. și Sigwald și colab. Doza zilnică este de 6—8 mg, tratamentul fiind la unii bolnavi prelungit pe mulți ani. În opinia lui Sigwald și colab., chlorambucilul ar avea un maximum de eficacitate cu minimum de inconveniente, fiind capabil să influențeze potențialul evolutiv al bolii.

Ciclofosfamida. Încercată de Girard și colab. (1967), Lejard și colab. (1967), Dereux și colab. (1969), Faure (1971), Drachman și colab. (1975), a condus la unele rezultate favorabile. Experimental, ciclofosfamida reduce modificările histopatologice din EAE, chiar și atunci cînd administrarea începe la mai multe zile după instalarea paraliziei (Pater-son). Rezultatele, în ansamblu, sînt însă negative. Drachman și colab. le explică prin lipsa pătrunderii ciclofosfamidei prin bariera hematoencefalică. Doza este în medie de 4—5 mg/kilocorp/zi, în administrare intravenoasă.

Serul antilinfocitar, globulina antilinfocitară și globulina antitimo-citară. Administrarea subarahnoidiană a serului antilinfocitar (SAL) a fost preconizată de Trouillas și colab. (1970), care l-au indicat în pu-

seul recent, în special la primul puseu, și la cei cu puseuri frecvente, re-fractari la prednison și azatioprină.

Introducerea subarahnoidiană a SAL este urmată adesea de o agravare neurologică, semne meningiene și febră. Frecvența efectelor adverse, neinfluențarea de durată a bolii, au determinat abandonarea utilizării SAL izolat (Nick și Bakouche, 1970). Totuși, recent Lhermitte și colab. (1979) obțin rezultate net superioare la bolnavi cu forme grave de SM, comparativ cu un grup martor netratat, prin administrarea în perfuzie a SAL, asociat cu prednison și/sau imuran. Globulina antilimocitară a fost utilizată în SM, după ce s-a dovedit că are un efect favorabil în EAE.

În SM, unele rezultate bune au fost afirmate în puseu. Evoluția cronică, progresivă, nu a fost însă modificată (Kastrukoff și colab., 1977).

Efectele adverse, în special cele de depresie hematopoetică, impun controlarea frecventă a hemogramei, a testelor de disproteinemie și electroforezei. O leucopenie sub $3\,000/\text{mm}^3$ determină întreruperea imuno-depresoarelor.

Alte încercări imunodepresive. S-a încercat, prin administrarea de țesut nervos cu mielină abundentă, să se obțină reinducerea unei toleranțe la mielină sau o paralizie imunitară, așa cum oferea precedentul utilizării proteinei encefalitogenice în prevenirea EAE (Condie și Good, 1959). Fasanaro și colab. (1972) au folosit în acest scop vaccinul antirabic, comunicând rezultate încurajatoare.

Două grupuri de cercetători (Levine și colab., Eylar și colab., 1972) au reușit să obțină rezultate terapeutice surprinzătoare, la șobolani și maimuțe cu EAE, după apariția bolii clinice, prin injectare de proteină bazică mielinică.

În tratamentul SM, introducerea proteinei bazice mielinice pare grevată de unele riscuri: aceeași proteină bazică este presupusă ca antigenul implicat în patogenia bolii și, în plus, s-ar putea transfera, în cursul procesului de separare a proteinei bazice din creier, un eventual virus. Primele încercări (Campbell și colab., 1973) au constatat în injectarea intramusculară de 5 mg proteină bazică, săptăminal, pe o perioadă de peste 30 de luni, la 64 de bolnavi cu SM. A putut fi notată tendința de agravare, atunci când la sfârșitul tratamentului proteina bazică a fost înlocuită de placebo, ca și senzația de „bine” afirmată frecvent după fiecare injectare de proteină bazică (testul a fost dublu-orb). În ansamblu, însă, ameliorările au fost subiective sau, în orice caz, dificil de obiectivat.

Roentgenterapia cranio-vertebrală (Noe și Zangheri, 1968; Tavalato, 1972) nu este utilă.

O direcție opusă, fundamentată pe modificările imunității celulare în SM, a fost aceea a folosirii unor imunomodulatoare.

Factorul de transfer. Factorul de transfer (FT) este un extract dializabil din leucocite umane sensibilizate, care transferă imunitatea celulară de la donatorul cu testare cutanată pozitivă, la un acceptor cu testare cutanată negativă.

FT are ca alte efecte creșterea numărului limfocitelor „T” circulante, apariția de receptori Ig pe monocite, accentuarea activității chemotactice a granulocitelor. Nu se cunosc încă structura și nici modul

de acțiune a vreunui compus activ al FT. FT este lipsit de efecte citotoxice.

Introdus în tratamentul unor afecțiuni în care există o alterare a sistemului imunității celulare, FT a fost încercat și la bolnavii cu SM. În schema de tratament a lui Grob (1977) se începe prin administrarea subcutanată a unei unități FT, în 12 ml sol. glucoză hipertonică, urmată de 1 u. FT/10—20 kilocorp în ziua a doua, după care se revine la 1 u. FT săptămânal, câteva luni.

La unii bolnavi se constată o normalizare a unor parametri ai imunității celulare, fără să existe o corelație între aceasta și evoluția clinică.

T. Fog (1977) a utilizat FT la bolnavi în stadiul progresiv al SM. În medie, durata tratamentului a fost de un an, evoluția fiind apreciată după o evaluare proprie, semicantitativă, a simptomatologiei. Deși rezultatele nu reflectă o influență a FT asupra evoluției, Fog consideră că fără o continuare de încă cel puțin 2 ani a testului, ineficiența FT nu poate fi demonstrată statistic. În studiu se află și un lot de 60 de bolnavi, dintre care unii au prezentat normalizări ale testului de inhibiție a migrării macrofagelor sub tratamentul cu FT, rezultatele clinice nefiind încă redată (Zabriskie și colab., 1977).

Levamisole (L-2,3,5,6-tetrahidro-6 fenilimidazo (2, 1-b)thiazolhidroclorid) este un imunomodulator capabil să amelioreze *in vitro* imunitatea celulară, să ridice nivelul seric al complementului și să reducă sinteza de anticorpi. Încercarea lui în scleroza multiplă se face fie prin administrarea a 150 mg oral, 3 zile la fiecare 2 săptămâni, urmată apoi de tratament zilnic 150 mg 5—6 luni, fie de la început 150 mg zilnic (Myers și colab., 1975; Cendrowski și Cztonkowska, 1978; Dau și colab., 1976; Spitler și Dăn, 1977).

Unii obțin o ameliorare a tulburărilor imunologice, incluzând și reducerea de IgG și LCR. Nu s-au relevat efecte clinice favorabile. Totuși faptul că răspunsul limfocitelor la antigene virale se ameliorează după levamisole determină pe mulți autori să recomande continuarea utilizării sale.

Printre efectele adverse au fost relatate anorexie, grețuri, vărsături, erupții cutanate și, mai grav, granulocitopenii.

Antivirolice. Utilizarea amantadinei sau citozinarabinozidei nu a fost eficientă (Cendrowski, 1973).

Imunoglobulinele specifice antirujeoloase. Au fost utilizate cu rezultate bune în cazurile la care titrurile de anticorpi față de virusul rujeolos erau foarte crescute, atât în ser, cât și în LCR (Cajal, Drăgănescu și colab., 1973).

Cităm printre medicamentele propuse și neverificate ca efective: H.I.N., sulfamidele antidiabetice, anticoagulante (Pelentan, heparină), vasodilatatoare, levuri liofilizate (Propermyl), cele mai multe dintre vitamine, atromidul etc.

Vitamina B₁₂ este recomandată după puseu, 1—2 mg/săptămână, câteva luni (Liversedge, 1977).

Tratamentul simptomatic al SM. Spasticitatea. Cele mai utilizate sînt diazepamul și baclofenul (Lioresal), nefiind diferențe semnificative ca efect între cele două medicamente (From și Heltberg,

1975). Unii autori preferă totuși baclofenul, în doză de 70—80 mg/zi (Sachais și colab., 1977). Hachen (1976) obține ameliorări ale spasticității sfîncterului uretral prin administrarea de baclofen intravenos.

Dantronilul (Dantrium), pare mai puțin eficient, deși efecte favorabile au fost obținute de Ladd și colab. (1974).

Injectarea de fenol subarahnoidian (soluție de 5—20%) este rezervată cazurilor de contractură gravă, dureroasă, în flexie, a membrilor inferioare.

Nevralgia trigeminală, nevralgia de glosfaringian, crizele tonice dureroase beneficiază de carbamazepină sau acetazolamidă (Voiculescu și colab., 1973).

În *tremorul intențional*, dacă este un handicap dominant, poate fi indicată talamotomia ventro-laterală, rezultatele fiind însă frecvent temporare.

Illis și colab. (1976) au propus stimularea cordoanelor posterioare ale măduvei — prin electrozi plasați epidural — la bolnavi cu disfuncții prin leziuni medulare, avînd rezultate promițătoare. Sedan și Lazorttes (1978) consideră că indicația majoră o au bolnavii cu spasticitate accentuată.

Tratamentul complicațiilor urologice (vezica neurogenă). Micțiunile frecvente și imperioase, uneori incontinența, sînt întîlnite în general în primii ani de boală. Analizarea individuală a bolnavului permite, uneori, observarea unor vîrfuri de micțiune în anumite ore. Pacientul va fi instruit, în măsura în care este posibil, să prelungească intervalul dintre micțiuni. Hiperexcitabilitatea detrusorului poate fi diminuată prin atropinice sau anticolinergice de sinteză, de exemplu probanthină (15 mg), de cîteva ori pe zi.

Retenția de urină — în primele stadii ale bolii — este frecvent tranzitorie și cateterizarea va fi amînată, dacă este posibil, administrîndu-se parasimpaticomimetice sau guanetidină.

Ulterior, retenția de urină necesită cateterizarea intermitentă, pe o perioadă de cel mult o săptămînă. Dacă micțiunea voluntară nu este reluată, se instituie o sondă permanentă (Foley). Irigarea vezicii, în caz de necesitate, cu un antiseptic și aportul lichidian mărit reduc riscul unei infecții.

Starea vezicii trebuie verificată periodic prin cistometrie. Uneori, bolnavul are o obstrucție uretrală, care impune rezecția colului vezical, după retenții prelungite în care spasticitatea a dus la scleroza de col vezical. Blaivas (1980) reține drept criteriu pentru tratamentul chirurgical o disfuncție persistentă peste 2 ani.

Tratamentul dietetic. Dietele propuse (Swank, 1953—1970; Millar și colab., 1973; Liversedge, 1977) nu au oferit certitudinea unei modificări favorabile a evoluției bolii.

Fiind mai ușor de urmat, regimul încercat de Millar (1973), prin suplimentare cu ulei de floarea-soarelui pentru aportul în acid linoleic, poate fi recomandat.

Repausul este obligatoriu în puseu. Este util să amintim că în lotul bolnavilor cu formă benignă a SM (McAlpine, 1964), 50% au fost spitalizați în primul an, față de 24% din cei care au fost invalidați de boală.

Repausul în stadiul activ de început al bolii, și în cazul recăderilor, păstrarea modului de viață recomandat sînt considerate de McAlpine ca importante în modificarea evoluției bolii.

În concluzie, nu dispunem în prezent de un tratament care să împiedice apariția agravărilor.

Pentru tratamentul puseului, preferința se împarte între prednison alternant (100 mg) și ACTH de sinteză. La bolnavii corticorefractari, a căror stare se agravează rapid, pot fi încercate unele imunodepresoare (ciclofosamidă, chlorambucil, imuran).

BIBLIOGRAFIE

- ABB L., SCHALTENBRAND G. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1956, 174, 199—218.
- ACHESON E. D. — În: „Multiple Sclerosis“, Ed. I, E.L.S., Livingstone, Edinburgh-Londra, 1965.
- ACHESON E. D. — The Epidemiology of Multiple Sclerosis. În: „Multiple Sclerosis“, A reappraisal, ed. a II-a, Churchill-Livingstone, Edinburgh, Londra, 1972, p. 3—82.
- ACHESON E. D. — *Brit. med. Bull.*, 1977, 1, 9—14.
- ACHESON E. D., BACHRACH C. A., WEIGHT F. M. — *Acta neurol. scand.*, 1960, 35, suppl. 147, 132—207.
- ADAMS J. M. — *Neurology (Minneap.)*, 1967, 17, 707.
- ADAMS C. W. M. — *Brit. med. Bull.*, 1977, 1, 15—20.
- ADAMS J. M., BROOKS M. B., FISHER E. D., TYLER C. S. — *Neurology (Minneap.)*, 1970, 20, 1 039.
- ADAMS J. M., IMAGAWA D. T. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1962, 111, 562.
- AIMARD G., CONFAYREUX C. — *Rev. neurol.*, 1978, 3, 215—222.
- AIMARD G., GIRARD P. F., RAVEAU J. — *Lyon Méd.*, 1966, 6, 345—354.
- AITA J. F. și colab. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1977, 32, 387.
- ALEXANDER L., BERKELEY A., ALEXANDER A. — Multiple Sclerosis. Prognosis and treatment, Ch. C. Thomas Publ., Springfield, 1961, 188 p.
- ALEXANDER L., CASS L. J. — *Ann. intern. Med.*, 1963, 58, 454—471.
- ALEXANDER L., CASS L. J. — *Confin. Neurol.*, 1971, 33, 1—24.
- ALEXANDER L., CASS L. J., ENDERS M., SARAI K. — *Confin. Neurol.*, 1966, 28, 1—17.
- ALEMA G. — Handbook of Clinical Neurology (ed. Vinken P. J., Bruyn W. G.), vol. 34, North Holland Publ. Comp., Amsterdam, 1978, p. 475—512.
- ALPERS B., MANCALL E. L. — *Clinical Neurology*, F. A. Davis Comp., Philadelphia, 1971, p. 465—483.
- ALTER M. — *Amer. J. Epidem.*, 1968, 88, 318—326.
- ALTER M. — The Distribution of Multiple Sclerosis and Environmental Sanitation. În: „Progress in Multiple Sclerosis“, Academic Press, New York, Londra, 1972, p. 99—131.
- ALTER M. și colab. — *Neurology (Minneap.)*, 1976, 26, 31—36.
- ALTER M., OKIHARA M. — *Neurology (Minneap.)*, 1971, 21, 1 030—1 036.
- ALTER M., SPEER J. — *Neurology (Minneap.)*, 1968, 18, 109—116.
- ALTER M., YAMOUR M. — *X. Int. Congr. neurol., Barcelona*, 1973, Excerpta medica, Amsterdam, p. 89—90.
- ALVORD E. C. — Acute Disseminated Encephalomyelitis and Allergic Neuroencephalopathies. În: „Handbook of Clinical Neurology“, ed. Vinken P. J., Bruyn G.W., vol. 9, North Holland Publ. Comp., Amsterdam, 1970, p. 500—571.
- ALVORD E. C. — Hipersensitivity States Affecting the Nervous System. În: „Pathology of the Nervous system“, ed. J. Minckler, vol. 3, McGraw-Hill Book Comp., New York, 1972, p. 2 244—2 259.
- AMMITZBOLL T., OFFNER H., CLAUSEN J., KOBAYASI T., ASBOE-HANSEN T., HYLLESTED K., FOG T. — *Acta neurol. scand.*, 1976, 53, 137.
- ANDERMANN F. și colab. — *Neurology (Minneap.)*, 1959, 9, 211—215.
- ANDERMANN F. și colab. — *Brain.*, 1961, 84, 31—44.
- ANDREWS J. M., ANDREWS R. L. — *Lab. invest.*, 1973, 28, 236.

- THOMPSON R. H. S., ZILKHA K. J., BAKER R. W. R. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1966, 29, 95—98.
- THOMPSON E. J. — *Brit. med. Bull.*, 1977, I, 28—33.
- THYGESEN P. — *The Course of Disseminated Sclerosis*, Rosenkilde & Bagger, Copenhagen, 1953, p. 268.
- TOURTELLOTTÉ W. W. — *Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis*. In: „Handbook of Clinical Neurology”, vol. 9 (ed. Vinken P. J., Bruya G. W.), North Holland Publ. Comp., Amsterdam, 1970, p. 324—382.
- TOURTELLOTTÉ W. W., HAERER A. F. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1969, 20, 605—615.
- TOURTELLOTTÉ W. W., PARKER J. A., — *Science*, 1966, 154, 1 044—1 046.
- TOURTELLOTTÉ W. W., PARKER J. A., HERNDON R. M., CUADROS C. N. — *Neurology (Minneap.)*, 1968, 18, 117.
- TROUILLAS P., CHAZOL G., AIMARD G., DEVIC M. — *Rev. neurol.*, 1970, 123, 67—72.
- TROUILLAS P. și colab. — *Rev. neurol.*, 1976, 32, 681—703.
- TSANG W. M. și colab. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1976, 39, 767—771.
- TUCKER W. G., KAPPAHN K. H. — *Henry Ford Hosp. med. J.*, 1969, 17, 89—92.
- UTERMOHLEN V., FARMER J., KORNBLUTH J., KORNSTEIN M. — *Clin. Immun. Immunopath.*, 1978, 9, 63—66.
- UTERMOHLEN V., ZABRISKIE J. B. — *J. exp. med.* 1973. 1 591.
- VĂSILESCU N., BULANDRA R., IONESCU M. — *Neurologia (Buc.)*, 1968, 13, 521—532.
- VINNIK C. A., GRAN V. R. — *New Engl. J. Med.*, 1962, 266, 1 084—1 090.
- VOICULESCU V., PRUSCAUER-APOSTOL B., ALECU C. — *Conf. națională „Scleroza în plăci”, Cluj, 1973, p. 70.*
- VUIA O. — *Acta neurol. scand.*, 1977, 55, 289—298.
- WARNER H. B., CARP R. I., NARDUCCI R. — *Lancet*, 1976, I, 688.
- WATANABE I., OKASAZKI H. — *Lancet*, 1973, II, 569.
- WEIR A., HANSEN S., BALLANTYNE J. P. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1979, 42, 1 146—1 150.
- WISNIEWSKI H. M. — *Brit. med. Bull.* 1977, I, 54—59.
- WRAY S. H., COGAN D., ARNASON B. G. N. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1976, 33, 183—186.
- ZABRISKIE J. B., ESPINOZA L. R., PLANK C. R., COLLINS R. C. — *Acta neurol. scand.*, 1977, 55, suppl. 63, 239—251.
- ZEESE J. A. — *Arch. Neurol.*, 1977, 34, 314—316.
- ZELLER R. W. — *Amer. J. Ophthal.*, 1967, 64, 767—772.
- ZGORNIAK-NOWOSIELSKA I., IWASAKI Y., TACHOVSKÝ, TANAKA R., KOPROWSKI H. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1976, 33, 55.

3.10.2. SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ

Scleroza laterală amiotrofică este o boală cronică, progresivă, a sistemului neuronului motor, care durează în medie 3—4 ani.

Multă vreme ea a fost considerată ca o boală degenerativă; astăzi, datorită cunoașterii unor noi caracteristici ale bolii, se pot diferenția trei forme de scleroză laterală amiotrofică (după Espinosa și colab., 1962):

1. Forma clasică sau sporadică;
2. Forma ereditară;
3. Forma din Insulele Mariene.

Primele două forme (clasică sau sporadică și ereditară) nu formează obiectul capitolului de față.

În capitolul de față se aduc date ce se referă numai la forma de scleroză laterală amiotrofică din Insulele Mariene. Această formă a fost semnalată de Koerner (1952), Arnold și colab. (1953) și Kurland și Mulder (1954) la indigenii din insula Guam și din celelalte insule ale Arhipelagului Mariene. Are o incidență foarte mare în cadrul populației Chamorro, numărul cazurilor de îmbolnăvire fiind de aproape 100 de ori

mai mare decât al cazurilor apărute în S.U.A., Japonia și Europa, și coincide geografic cu o formă neobișnuită de parkinsonism cu demență, care, după Brody și Chen (1968), ar putea fi o variantă etiologică a tipului Guam de scleroză laterală amiotrofică¹. Această formă nu se diferențiază, clinic și patologic, de forma clasică sau sporadică. Datorită faptului că ea nu apare decât la indigeni, și nicidecum la celelalte grupări etnice din aceleași insule, s-a presupus multă vreme că ar fi ereditară².

Începînd din anul 1957 s-au adus noi date, care pledează pentru faptul că în această formă de boală există un factor exogen, și anume:

a) prezența printre indigenii Chamorro din Arhipelagul Mariane a parkinsonismului cu demență, descris de Kurland și colab. (1961), sindrom în care, ca și în forma de scleroză laterală amiotrofică, din aceleași insule, se observă modificări neurofibrilare și corpi granulo-vacuolari;

b) apariția mai frecventă a cazurilor de scleroză laterală amiotrofică în cadrul populației Nechamorro din insulele Saipan și Tinian și printre rezidenții Nechamorro din insula Guam;

c) existența de numeroase cazuri de scleroză laterală amiotrofică în peninsula Kii din Japonia, semnalate de Kimura și colab. (1963), în care leziunile sînt aceleași cu cele din scleroza laterală amiotrofică din Insulele Mariane;

d) semnalarea de către Gajdusek (1963) a unui focar de atrofie musculară distală a membrelor superioare printre adulții și adolescenții din localitatea Kepe din vestul teritoriului Noua Guinee, bolnavi la care nu au fost însă confirmate leziunile de scleroză laterală amiotrofică.

Simptomatologie. Forma de boală din Insulele Mariane apare la vîrsta medie de 45 de ani; boala este mai frecventă la bărbați decât la femei (2/1). Durata medie a bolii este de 3—4 ani (Kurland și colab., 1969). A fost remarcată tendința de concentrare familială.

Din punct de vedere clinic, spre deosebire de forma clasică sau sporadică și de forma ereditară, spasticitatea se observă chiar înainte de apariția atrofiei musculare la 10% din bolnavi (Elizan și colab., 1966). Sînt prezente semne extrapiramidale și afectarea intelectului, întîlnite dealtfel rareori (10%) și în formele clasică și familială, la unii bolnavi din Europa și S.U.A. cu scleroză laterală amiotrofică; s-au semnalat și sindrom parkinsonian sau demential sau chiar ambele (Patrikios, 1951, Robertson, 1953; van Bogaert și Radermecker, 1954; Legrand și colab., 1959; Bonduelle și colab., 1959; Hanan, 1969 etc.).

Morfopatologie. Leziunile acestei forme de scleroză laterală amiotrofică au fost descrise încă din 1945 (Zimmerman, 1945).

Studii mai ample au fost făcute odată cu apariția de numeroase cazuri la aceeași populație (Arnold și colab., 1953; Kurland și Mulder, 1954; Sayre, 1957; Malamud și colab., 1961).

Sînt caracteristice modificările neurofibrilare Alzheimer, prezența corpiilor granulo-vacuolari și a corpiilor de incluzie.

Modificările neurofibrilare variază de la caz la caz și sînt distribuite în hipocamp, mai ales în celulele piramidale din sectorul Sommer

¹ Bolnavii cu SLA din Guam rareori au semne de demență, iar semnele de parkinsonism sînt de obicei absente (Mulder și Espinosa, 1969).

² Mulder și Espinosa (1969) nu au putut demonstra modul de transmitere, excluzînd însă transmiterea dominantă.

și în formațiunea glomerulară a girusului hipocampic, în cortexul fronto-temporal, în nucleii hipocampici, substanța nenumită, nucleul amigdalian, substanța cenușie periapeductală, rafeul median, substanța neagră, în *locus coeruleus*, în formațiunea reticulată, nucleul eferent dorsal al vagului, nucleii motori pontini și bulbari, nucleul dințat, substanța ce-

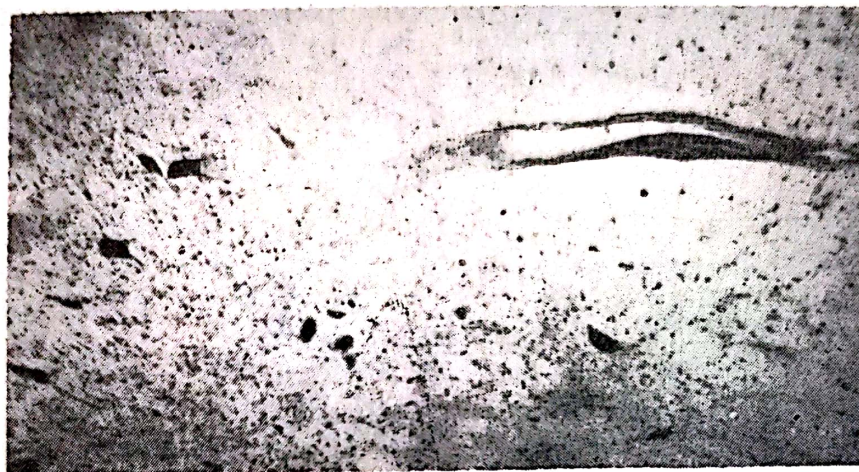


Fig. 128 — Scleroză laterală amiotrofică. Secțiune prin cornul anterior al măduvei cervicale: se observă rarefierea celulelor motorii și prezența unei venule infiltrate cu elemente limfomonocitare (St. Drăgănescu, 1959).

nușie intermediară a măduvei, dar nu în neuronii din coarnele anterioare ale măduvei (Hirano și colab., 1969).

Corpii granulo-vacuolari sînt situați în special în celulele piramidale din sectorul Sommer.

Corpii de incluzie se văd, în unele cazuri, în citoplasma neuronilor din cornul lui Ammon și celulele piramidale; ei au, în microscopie electronică, o structură cristaloidă.

Ipoteze asupra etiologiei. Încă înainte de a se emite ipoteza că scleroza laterală amiotrofică nu reprezintă o entitate nosologică (Adams și colab., 1962), diverși autori au insistat asupra mai multor cauze ale bolii, între care și agenții infecțioși (Konovalov, 1950; Kuimov și Dubov, 1958; Greenfield și Matthews, 1954).

Ipoteza infecțioasă pare să fie susținută de numeroase lucrări apărute asupra focarelor de scleroză laterală amiotrofică din unele insule ale Pacificului de vest (Koerner, 1952; Kurland și Mulder, 1954; Mulder și colab., 1954; Mulder și Kurland, 1954; Mulder, 1957; Kurland, 1957, 1963; Hirano și colab., 1961, 1961 a; Kurland și colab., 1961; Hirano și Zimmerman, 1962; Kimura și colab., 1963; Gajdusek, 1963). Problema etiologiei sale infecțioase a fost și mai mult întărită odată cu descrierea, de către Hirano și colab. (1961; 1961 a), a incluziilor intracitoplasmice în această formă din insula Guam, cu toate că nu s-a putut izola un germen viral.

Bunina (1962), studiind însă două cazuri de scleroză laterală amiotrofică ereditară, descrie prezența de incluzii intracitoplasmice în neuronii motori din creier și din măduvă, pe care le consideră ca fiind determinate de un virus neurotrop.

Hirano (1965; 1968) observă prezența acestor incluzii intracitoplasmice la alte cazuri de scleroză laterală amiotrofică din insula Guam, la unele cazuri de scleroză laterală amiotrofică familială și la unele din cazurile internate în spitalul „Montefiore”. Ele sînt mici ($1-3\ \mu$ în diametru), variabile numeric (de cele mai multe ori fiind $1-2$ incluzii), au formă rotundă și se află situate în interiorul pericarionilor neuronali din coarnele anterioare ale măduvei. Cele foarte mici sînt însă greu de diferențiat de artefacte, iar cele mai mari prezintă un halo caracteristic în jur. Aceste incluzii se deosebesc de cele descrise la persoanele în vîrstă decedate de diverse alte cauze, sînt mult mai mici decît modificările neurofibrilare Alzheimer, decît incluziile concentrice hialine Lewy, decît cele din interiorul axonilor din substanța neagră afectați, decît cele din substanța cenușie a nucleului Goll și cele din jurul apeductului în cazurile de parkinsonism sau decît cele din parkinsonismul demential (Hirano, 1965).

Transmiterea experimentală la animale. Primele încercări de a transmite boala la animale de laborator au fost făcute de Zilber și colab. (1962; 1963). Inoculînd intracerebral la maimuțe *Rhesus* suspensii de bulb și de măduvă recoltate de la cazuri de scleroză laterală amiotrofică, autorii menționați au obținut, după o perioadă de incubație de $8-36$ luni, o boală experimentală transmisibilă în serie, caracterizată clinic prin atrofie musculară asimetrică a extremităților superioare și inferioare, cu exagerarea reflexelor osteotendinoase, iar morfopatologic, prin leziuni tipice de scleroză laterală amiotrofică, însă de intensitate foarte mică.

Autorii nu au studiat însă leziunile din mușchi și din nervii periferici și nu au făcut examene electromiografice la animalele cu boală experimentală. De asemenea, nu au fost cercetate nici proprietățile „agentului transmisibil” și nu au fost efectuate studii serologice.

Aceste rezultate experimentale, precum și izolarea agenților etiologici ai bolilor Kuru și Creutzfeldt-Jakob au determinat pe Gajdusek și Gibbs să-și pună problema dacă nu cumva și alte boli degenerative subacute ale sistemului nervos central la om, între care și scleroza laterală amiotrofică, au o etiologie infecțioasă. În concepția autorilor, etiologia infecțioasă a acestei din urmă boli umane a fost susținută și de faptul că s-au semnalat cazuri de scleroză laterală amiotrofică în focarul Guam, în peninsula Kii (Kimura și colab., 1963) și în Kepe (Gajdusek, 1963).

Gajdusek și Gibbs (1964), Gibbs și Gajdusek (1965) și Gibbs și colab. (1969) au inițiat în acest sens cercetări în scleroza laterală amiotrofică, în scleroza laterală amiotrofică cu parkinsonism demential și în tipurile sporadic și ereditar de scleroză laterală amiotrofică observate în Statele Unite ale Americii. Inoculările intracerebrale făcute la cimpanzeu și la maimuțe, atît cu sînge și cheag, cît și cu suspensiile de creier obținut prin biopunctate cerebrale sau prin autopsie de la cazuri cu scleroză laterală amiotrofică, cu scleroză laterală amiotrofică asociată cu parkinsonism demential apărut la populația Chamorro din insula Guam și cu scleroză laterală amiotrofică din S.U.A. au rămas însă fără rezultat în cele peste 53 de luni de urmărire a animalelor.

Concomitent cu aceste cercetări, autorii americani au verificat rezultatele comunicate de Zilber și colab., inoculînd intracerebral la mai-

TABELUL XIII

Incerări de transmitere la primate a sclerozei laterale amiotrofice (SLA), a sclerozei laterale amiotrofice cu demență parkinsoniană, a bolii Parkinson și a sclerozei laterale amiotrofice experimentale a primatelor (tipul U.R.S.S.) (după Gibbs și Gajdusek, 1972)

Sursa inocu- lului Bolnavul	Data	Țesutul	Diluția	Tratamentul	Calea de inoculare	Nr. primatelor inoculate pe specii					Total primare	Țimpul de urmare a animalelor (luni)	
						Cimpan- zeu	Maimuța verde africană	Cyno- molgus	Rhesus	Patas			
SLA (S.U.A.)													
M.	8/64	Cheag singe	100%	Omogenizare	i.c., i.v.				1		1	39	1
K. F. B.	8/64	Amestec cheag+ singe	100%	Omogenizare	i.c., i.v.				2		2	39	2
F.	10/64	Creier	100%		i.c., i.p.				3				
Mo.	10/64	Singe total	Nediluat	Sonicare	i.c.				1		5	41	5
	10/64	Singe total	Nediluat	Sonicare	i.c., i.v.				2		2	46	2
E.	10/64	Singe total	Nediluat	Sonicare	i.c., i.v.				2		2	46	2
S.	5/65	Creier	1/5		i.c., i.v.				3		3	38	3
Demență parkinsoniană (S.U.A.)													
R.	5/65	Creier	10 ⁻⁵		i.c., i.v.				2		2	38	2
Boala Parkinson (S.U.A.)													
Z.	5/65	Biopsie creier	1/2		i.c., i.v.				2		3	81	3

SLA (de la Chamorro din insula Guam)

Sa.	9/63	Creier	100%	i.c., i.v.		4	6	10	55	10
Ta.	9/63	Creier	100%	i.c., i.v.		2	5	7	59	7
N.	9/63	Creier	100%	i.c., i.v.		2	5	7	49	2
D.	7/66	Creier	100%	i.c., i.v.	1(A ₃₀)	1	1	5	67	4
Re.	11/66	Creier	100%	i.c., i.v.	1(A ₅₅)			1	64	0

SLA — demență parkinsoniană (de la Chamorro din insula Guam)

T.	8/63	Creier	100%	i.c.	1(A ₃)	2	4	7	100	6
	1/64	Creier	100%	i.c.		1	1	2	55	2
Do.	9/63	Creier	100%	i.c., i.v.		2	5	7	60	7
A., G., Bo. V.	8/64	Amestec creier	100%	i.c., i.v.				2	48	2
To.	7/66	Creier	100%	i.c., i.v.	1(A ₃₅)	1	1	5	25	5
	11/66	Creier	100%	i.c., i.v.	1(A ₅₁)			1	63	0

SLA experimentală (mănuță Rhesus din U.R.S.S.)

			100%	i.c.				4	38	2
			10 ⁻³	i.c.				1	39	1
			10 ⁻⁵	i.c.				1	39	1
			100%	i.c.				1	39	1
			100%	i.c.				1	3	1
			100%	i.c.				1	8	1
			100%	i.c.				1	26	1
PEAN N. 3 098	8/64	Creier și măduva spinării		Filtrare Seitz EK Milipore 220 m Incubare* Incubare**						

* Incubat cu amestec de ser de bolnav cu SLA, timp de 2 ore.

** Moarte printr-o boală intercurrentă.

muța *Pean* tulpina *Pean* N. 3 098, obținută de la Zilber. În cei 3 ani, cât timp animalele au fost urmărite, nu au constatat semnele clinice de boală experimentală descrise de Zilber și colab.

Dealtfel, nici cercetările lui Brody și colab. (1965) nu au stabilit în mod cert, clinic sau morfologic, etiologia virală a bolii la maimuță.

Mai mult, Hirano (1965), studiind preparatele obținute de la autorii sovietici, nu a remarcat prezența incluziilor intracitoplasmice, pe care Bunina (1962) și Zilber și colab. (1963) le descrieseră la maimuța infectată experimental.

Cercetări făcute în comun de autorii sovietici și cei americani la Institutul de epidemiologie și microbiologie „Gamaleia” din Moscova și la Institutul de patologie experimentală din Suhumi (Brody și colab., 1965) au dus la concluzia că maimuțele inoculate cu produsele patologice folosite de Zilber și colab. fac o boală experimentală caracterizată prin atrofie asimetrică și deficit motor al extremităților inferioare. Nu au fost observate atrofii sau fasciculații ale limbii sau ale extremităților superioare.

În experiențele lor anterioare, autorii sovietici semnalaseră și atingerea extremităților superioare, fără însă ca musculatura bulbară să fie afectată.

Fenomene neurologice identice, apărute spontan, au fost notate la maimuțele din colonia de la Suhumi. Întrucât însă maimuțele inoculate nu erau ținute izolat de restul animalelor din colonie, s-a pus problema unei eventuale contaminări.

În tabelele XIII și XIV sînt redate, după Gibbs și Gajdusek (1972), rezultatele încercărilor de transmitere a sclerozei laterale amiotrofice, a sclerozei laterale amiotrofice cu parkinsonism demential și a bolii Parkinson la primate, prin inocularea suspensiilor de țesuturi obținute de la bolnavii din S.U.A. și Guam. Aceleași tabele cuprind și rezultatele experiențelor efectuate cu materialul (creier și măduvă) provenit de la maimuța *Rhesus*, la care Zilber și colab. (1962; 1963) au reușit transmiterea bolii experimentale.

Gardashian și colab. (1970), continuînd experiențele lui Zilber și colab., au reprodus, la maimuțele *Rhesus* inoculate cu suspensii de țesut cerebral de la bolnavii cu diverse forme de scleroză laterală amiotrofică, o boală experimentală după o lungă perioadă de incubatie. Autorii au izbutit să facă trei treceri succesive la această specie animală. Ei au descris, din punct de vedere histopatologic, reducerea numărului de neuroni din coarnele anterioare ale măduvei și din straturile III și IV ale cortexului cerebral motor, precum și leziuni de demielinizare în substanța albă a măduvei spinării, însoțite de o reacție glială și vasculomezenchimală.

Neconcordanța dintre rezultatele obținute de autori impune ca problema să fie în continuare în atenția cercetătorilor.

Dealtfel, fără a exclude eventualitatea unui agent infecțios în forma sporadică de scleroză laterală amiotrofică, mulți cred în existența unei substanțe neidentificate, care se comportă ca o toxină pentru individul cu o anumită predispoziție genetică.

Încercări de transmitere la primat a sclerozei laterale amiotrofice (SLA),
a sclerozei laterale amiotrofice cu demență parkinsoniană și a bolii Parkinson
(după Gibbs și Gajdusek, 1972)

Sursa inocu- lului Bolnavul	Data	Țesutul	Diluția	Calea de inoculare	Nr. primatelor inoculate pe specii							Total primat	Timpul de urmărire a anima- lelor (luni)
					Cimpan- zeu	Babuin	Maimuța verde africană	Rhesus	Capuțin	Maimuța- veveriță	Maimuța agăță- toare		
SLA (S.U.A.)													
B.	11/71	Creier	10%	i.c., i.v.			1			1		2	3
D.	10/70	Măduvă	nediluat	s.c., i.m.				1	1	1	2	4	15
P.	6/71	Măduvă	20%	i.c.					1	1		2	8
T.	1/72	Creier	5%	i.c., i.v.						2		4	1
Boala Parkinson (S.U.A.)													
Be.	10/70	Creier	10%	i.c., i.v.	1(A ₁₈₆)	1				1*		3	15*
H.	10/70	Creier	10%	i.c., i.v.	1(A ₁₈₃)	1				1*		3	15*
S.	6/71	Creier	10%	i.c.					1	1		2	8
SLA (Guam)													
C., Ta.	7/68	Amestec creier	10%	i.c., i.v., i.p., s.c., i.m.	1(A ₁₁₇)							1	42
SLA — demență parkinsoniană (Guam)													
Cr., N., G.	7/68	Amestec creier	10%	i.c., i.v., i.p., s.c., i.m.	(1(A ₁₁₆))*							1	19*

* Moarte de cauză nespecifică.

- MULDER D. W., KURLAND L. T., TRIARTE L. L. G. — *U. S. Armed Forces med. J.*, 1954, 5, 1724.
- MULDER D. W., KURLAND L. T. — *Proc. Mayo Clin.*, 1954, 26, 666.
- MULDER D. W. — *Proc. Mayo Clin.*, 1957, 32, 427.
- PATRIKIOS M. J. — *Rev. neurol.*, 1951, 85, 60.
- ROBERTSON E. E. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1953, 69, 197.
- SAYRE G. P. — *Proc. Mayo Clin.*, 1957, 32, 447.
- ZILBER L. A., BAIDAKOVA Z. L., GARDASHIAN A. M., KONAVALOV N. V., BUNINA T. L., BARABADZE E. M. — *Bull WHO*, 1963, 29, 449.
- ZIMMERMAN M. H. — *Monthly Report to Medical Officer in Command. U.S.N., Medical Research Unit.*, 1945, nr. 2.

3.10.3. BOALA BEHÇET

Primele cazuri de boală Behçet au fost semnalate de Plenner și Remenowsky (1922), Adamantiades (1931), Dascalopoulos (1932) și Whitwell (1934). În 1938, Behçet descrie cinci cazuri cu sindrom oculo-oro-genital, denumit apoi „*trisymptomen Complex*“, și pe care-l consideră că o entitate morbidă specifică.

Epidemiologie. Boala este răspândită pe toate continentele.

Pînă în 1952, majoritatea cazurilor de boală Behçet au fost semnalate în toate țările din partea de răsărit a bazinului mediteranean (Adamantiades, 1931; Dascalopoulos, 1932; Behçet 1937; 1938; 1939; 1940; Cavara, 1940; 1950; 1952). Ulterior, boala a fost descrisă în Franța (Alajouanine și colab., 1961; Payan și colab., 1967) și în S.U.A. (Schotland și colab., 1964), la negrii sau imigranții din țări cu incidență crescută, în Italia (Hartemann și colab., 1960) și la indivizi care au trăit o perioadă lungă de timp în țări cu incidență crescută de boală Behçet: un polonez care a trăit în Israel (Katzenellenbogen și Fenermann, 1965), un rezident german care a umblat prin Africa Centrală, Africa de Nord, Spania, Italia, Grecia (Colmant și colab., 1973) și un individ care contractează boala în Libia (Alema și Magni, 1952).

Incidența cea mai mare a bolii este în Japonia (Monacelli și Nazaro, 1966); urmează apoi Grecia, Israel și Siria. Boala este cunoscută chiar și în India și China.

În general boala a fost observată între 11 ani (Stefani și colab., 1971; Fröscher și colab., 1973) și 50 de ani, predominant în a treia decadă de viață (Viane, 1957; Suhleim și colab., 1959), fiind mai frecventă la bărbați; după Bonzas (1957), proporția bărbați-femei este de 9/1.

S-au descris cazuri de boală Behçet familială (la doi sau mai mulți membri de familie) (Akabori, 1958; Sézer, 1952; Berlin, 1960; Araky, 1973; Forbes și Robson, 1960; Dombay și Nadrai, 1966; Fowler, 1968; Usunoff și colab., 1970; Koczyn și colab., 1973; Alemá și colab., 1975), însă fără a se putea ști dacă este vorba de factori genetici sau de o sursă de infecție comună.

Simptomatologie. Boala Behçet este caracteristică prin triada simptomatică pe care o prezintă: uveita recidivantă cu hipopion, ulcerările mucoasei bucale și ulcerările mucoasei genitale.

Manifestările oculare pot apărea la începutul bolii sau după mai mult timp de la apariția leziunilor cutaneomucoase; după Bietti și Bruna

(1966), ele pot apărea chiar după 12 ani de la debutul bolii Behçet. Aceste manifestări, traduse prin scăderea acuității vizuale, se caracterizează printr-o nevrită, uni- sau bilaterală; segmentul anterior al ochiului prezintă o reacție seroasă sau fibrinoasă, asociată în mod inconstant cu hipopion; atingerea segmentului posterior al uveei este urmată de opacifierea corpului vitros. După Duke-Elder și Perkins (1960), uveita se repetă la interval de 3 săptămâni pînă la 3 luni de zile.

Se cunosc mai multe tipuri de leziuni oculare, care apar în primele stadii de boală;

- corioretinită;
- leziuni vasculare (periflebite, tromboflebite și tromboze ale venei centrale a retinei și peri- și endarterită);
- leziuni retiniene și ale corpului vitros, cu exsudate în lungul vaselor retiniene;
- exsudat corioretinian;
- hemoftalmie spontană (Bonzas, 1957).

Nervul optic este și el afectat fie prin extinderea procesului inflamator de la uvee la țesutul mezenchimal din jurul fibrelor nervoase, fie secundar atrofiei retiniene.

Examenul ocular cu lampa cu fantă evidențiază o inflamație ciliară discretă, fine precipitate pe fața posterioară a corneei, iar în camera anterioară a ochiului depuneri purulente de culoare albă-gălbuie (hipopion) ce ocupă fundul camerei anterioare a ochiului (aspect de „semilună de unghie”). Irisul se prezintă edematos, cu vasele congestionate, iar vitrosul prăfuit sau floconos, încît face imposibil examenul fundului de ochi; retina prezintă hemoragii corelate cu o tromboflebită a vaselor retiniene, iar papila este *floue*, de aspect gălbui.

În eventualitatea apariției recidivelor (în medie la 3—4 săptămâni, însă pot apărea după luni sau chiar la un an de la vindecarea primului puseu), poate fi afectat și celălalt ochi. În funcție de repetarea recidivelor se poate constata cecitatea.

Ulcerările mucoasei bucale. Sînt primele simptome care apar; ele reprezintă semnele cele mai importante în boala Behçet; pot fi absente numai în mod cu totul excepțional. Ele constau mai întîi din elemente eritemato-papuloase, acoperite de un depozit albicios. Îndată ce acesta s-a desprins, apare ulcerarea, rotundă sau ovalară, cu un lizereu roșiatic, și al cărei fund este acoperit de o pseudomembrană. Aceste ulcerări, variate ca mărime (de la cîțiva milimetri pînă la 2 cm) și ca număr, sînt situate la vîrfurile limbii, în șanțul gingivo-labial și pe fața internă a obrazilor.

Ulcerările mucoasei genitale au același caractere ca și ulcerările mucoasei bucale. La femeie, ele sînt localizate pe fața internă a labiilor, vagin și zona perineală, luînd uneori aspectul unui herpes genital. La bărbat, ele sînt situate pe scrot, șanțul balano-prepuțial, prepuț; destul de des se întind pe toată regiunea perineoanală.

În forma comună a bolii Behçet pot însă apărea și erupții cutanate nodoase sau buloase (coapse, genunchi, gambe și încheietura pumnului), artralгии sau chiar hidartroze (genunchi), flebite recidivante sau alterări ale stării generale, cu febră prelungită.

Leziunile cutanate se prezintă însă sub următoarele aspecte:

— papulo-pustuloase (în 85% din cazuri) (Nazzaro, 1972), localizate pe membre și pielea capului și pot preceda celelalte simptome; sînt asociate leziunilor orale și genitale;

— papulo-nodulare, localizate pe fața dorsală a mîinilor și pe antebrățe; nu au tendință la ulcerare și diminuează în intensitate în cîteva zile;

— nodulare și nodoase (în 80% din cazuri) (Nazzaro, 1972); sînt localizate pe fața internă a coapsei și mai rar pe corp și antebrățe.

Complicațiile neurologice. Primele date asupra complicațiilor neurologice în boala Behçet au fost aduse în 1941, cînd Knapp semnalează, la un caz cu boală Behçet, apariția unui sindrom neurologic, caracterizat prin afazie senzorială, amnezie, cefalee și dismetrie. După aceea, numeroși alți autori (Berlin, 1944; Alm și Oberg, 1945; Gray, 1950; Silfverskiöld, 1951; Magni, 1951; Alemă și Magni, 1952; Magni și Alemă, 1953; Philips și Scott, 1955; Pallis și Fudge, 1956; Viane, 1957; Evans și colab., 1957; Wadia și Williams, 1957; Hartemann și colab., 1960; Alajouanine și colab., 1961) aduc date mai complete asupra determinărilor neurologice în această boală.

Aceste complicații pot să nu însoțească triada simptomatică din boala Behçet. După unii autori (Hermann, 1953; Viane, 1957; Wolf și colab., 1961) frecvența complicațiilor neurologice este de aproximativ 25%, iar după alții (Alemă și Magni, 1952; Haim și colab., 1974) de 10—20%, ele fiind de extremă gravitate.

Semnele neurologice apar la cîteva luni pînă la aproximativ 15 ani de evoluție a aftozei pluriorificiale, însă în 60% din cazuri tulburările nevrxitice se manifestă între al doilea și al cincilea an de boală; mai rar tulburările nevrxitice precedă fenomenele oculare și mucoase (Hartemann și colab., 1960; Dogulu și Tekin, 1961; Strouth și Dykes, 1964; Sugihara și colab., 1969), ceea ce ar pleda pentru faptul că nevrxita nu este în mod obligatoriu secundară inflamației uveale, prin propagarea virusului pe calea nervului optic, ci ea reprezintă unul dintre aspectele clinice ale unei boli generale.

De obicei debutul sindromului nervos este asociat leziunilor oro-genitale, însă cel mai frecvent cu uveita, cu sau fără hipopion; mai rar cu tromboflebita, cu leziunile nodulare sau papulo-nodulare. Bolnavul prezintă cefalee, febră, redoare a cefei, greață, diplopie, greutate în mers, ataxie, hemipareză și, după cîteva zile, disartrie, disfagie și nistagmus. Boala se stabilizează după cîteva săptămîni, însă după o perioadă scurtă de acalmie pot reapărea noi tulburări.

Convalescența poate surveni după cîteva săptămîni de boală.

Alemă și Bignami (1966), Gherardi și Nazzaro (1968) au descris și cazuri oligosimptomatice și evoluție benignă.

Determinările neurologice din cursul evoluției bolii Behçet sînt foarte variate. După Pallis și Fudge (1956), sindromul neurologic cuprinde următoarele trei forme:

1. *Forma de trunchi cerebral*, în care sînt prezente semnele piramidale bilateral, cerebeloase, paralizii ale nervilor cranieni (oculomotori, perechile VIII, IX, X și XI), tulburări respiratorii și circulatorii de natură bulbară, nistagmusul, paralizia facială, absența reflexelor cutanate abdo-

minale, mersul ataxic și semne de iritație piramidală (Gray, 1950; Alemă și Magni, 1952), aspect asemănător sclerozei multiple.

2. *Forma meningomielitică*, caracterizată printr-un debut brusc, cu febră, cefalee și evoluție variată. După ani de zile apare o nouă recidivă cu leziuni cutaneo-mucoase, uveită, febră, cefalee, dezorientare, pareză sau plegie ale membrelor și ataxie.

3. *Forma de encefalită izolată*, în care sînt prezente: confuzia mentală, tulburările mnezice, somnolența, stările de depresiune și de agitație, demența progresivă și semnele extrapiramidale (Usunoff și colab., 1970; Berlin, 1944).

După unii autori (Wadia și Williams, 1957) semnele cerebeloase ar fi excepțional de rar întîlnite; alții însă (Kissel și colab., 1963) găsesc o participare cerebeloasă în 1/4 din cazuri.

Nu toate cazurile se pot însă încadra în această clasificare, Gray (1950) observă la un bolnav o paralizie bilaterală de motor ocular extern cu nistagmus, urmată mai tîrziu de o deviație conjugată a ochilor, hipostezie facială, paralizie facială unilaterală și disfagie. Alteori însă, predomină semnele unei meningite acute.

Într-unul din cazuri, McMenemey și Spillane (1957) descriu prezența unui proces de arahnoidită spinală, cu paraplegie consecutivă, și creșterea proteinelor lichidiene, cu coagulare spontană, iar în altul, tetrapareză spastică, nistagmus, paralizia privirii, labilitate emoțională, crize de rîs și plîns spasmodic și degradare intelectuală. Nashir și Eirian (1957) studiază trei cazuri de boală Behçet cu complicații neurologice: primul prezenta o meningoencefalită acută cu edem papilar bilateral și semne piramidale, cel de-al doilea o demență progresivă, cu diplopie și fenomene pseudobulbare de aspect parkinsonian, iar cel de-al treilea caz, fenomene de encefalită acută, cu nistagmus, disocierea mișcărilor oculare, paralizia privirii în sus și edem papilar bilateral.

În general, semnele neurologice sînt precedate de o stare prodromică, caracterizată prin cefalee, vertij și vomismente, după care se instalează brusc fenomenele de meningoencefalită (paraplegie, hemiplegie, convulsii, comă).

Lichidul cefalorahidian prezintă modificări odată cu instalarea fenomenelor neurologice, chiar în absența semnelor clinice de meningită. Se constată o reacție celulară, cu predominanță limfocitară sau polinucleară (cel mai frecvent sub 100 de elemente/mm³), și o creștere a proteinelor.

În cursul neurosindromului Behçet, diverși autori (Hermann, 1953; Polvan 1956; Suhleim și colab. 1959; Hartemann și colab., 1960; Strouth și Dykes, 1964) semnalează atingeri ale structurii cerebeloase (simptomatologie cerebeloasă) asociate cu paralizii de nerv III, nistagmus și demență sau cu hemipareză, diplopie și nistagmus.

Leziunile nervilor periferici sînt excepțional de rare. Ardouin și colab. (1958) citează un caz cu meningoradiculită și dureri în membrele inferioare, cu diminuarea reflexelor ahiliene și fasciculații. O'Duffy și colab. (1971), Lobo Antunes (1972) și Wakayama și colab. (1974) menționează existența cazurilor cu neuro- și radiculopatie.

După Haim și colab. (1974), 5,5% din bolnavii cu boala Behçet prezintă tulburări psihice, care constau în demență, depresie, halucinații, iritabilitate, insomnie etc. (Totsuka și Midorikawa, 1972; Midorikawa și colab. 1969; Yamazaki și colab., 1965).

Evoluție. Meningoencefalita din cursul bolii Behçet evoluează, aproape totdeauna, cu recidive, fără legături în timp cu alte manifestări ale bolii. Boala este totdeauna letală.

Etiologie. În boala Behçet s-a pus problema unei etiologii infecțioase (tuberculoză, lues, leptospiroză, toxoplasmoză) (Gilbert, 1951; Erdman și Golyschewa, 1965).

În 1938, Behçet emite ipoteza unei etiologii virale. Deși faptul nu a fost confirmat, autorul descrie în cazurile sale prezența de corpusculi mici de culoare roșie-violetă, extra- și intracelulari, pe care autorul îi consideră similari cu corpusculii elementari din rubeolă.

În 1945, Alm și Oberg reușesc să transmită boala la iepure prin inoculări intraoculare și intracisternale de lichid cefalorahidian și de salivă obținute de la 3 bolnavi cu boala Behçet. Aceleași rezultate pozitive le obține, aproape după 10 ani de la publicarea acestor date experimentale, Sezer (1953). Autorul izolează virusul din umoarea vitrească și din serozitatea subretiniană a unui ochi enucleat, virus care s-a dovedit encefalitogen pentru șoareci, cobaiul și iepurele inoculat intracerebral și patogen pentru oul de găină embrionat inoculat pe membrana corioalantoidă. Dimensiunea celui virus, în jur de 100 μm, a fost stabilită de autor cu ajutorul microscopului electronoptic și prin filtrare. Încercările autorului de a izola virusul din camera anterioară a globului ocular, ca și din leziunile bucale și genitale au rămas însă negative. S-au decelat anticorpi față de virusul izolat la 12 bolnavi cu boala Behçet și la 3 animale din experiență.

În continuare, Sezer (1956) izolează iarăși virusul din singele a 14 bolnavi care prezentau totodată și anticorpii neutralizanți față de acest virus.

Din umoarea apoasă din camera anterioară și posterioară a ochiului și din țesutul nervos obținut de la două din cazurile lor, McMenemey și Spillane (1957) izolează, prin inoculări pe membrana corioalantoidă a oului de găină embrionat, un virus care traversează filtrele Seitz EK. Aceiași autori decelează prezența anticorpilor seroneutralizanți la indivizi cu boala Behçet.

Evans și colab. (1957) descriu apariția pe membrana corioalantoidă a unor vezicule de aspect vaccinal după inoculări de umoare apoasă din camera anterioară a ochiului și de creier obținut de la unul dintre cazurile letale cu meningoencefalită. Virusul izolat de autori a fost neutralizat de serurile bolnavilor lui Sezer.

Bengisu (1959) de asemenea izolează și el un virus. Din datele lui Dudgeon (1965) virusul izolat de Sezer și de Evans și colab. ar fi diferit de celelalte virusuri cunoscute. Totuși, Dudgeon consideră, bazat pe rezultatele experimentelor proprii, că nu se poate susține cu certitudine o etiologie virală a bolii Behçet.

Datele de microscopie optică obținute de Nasemann (1961; 1965) nu au sugerat că în boala Behçet este vorba de un agent infecțios; dealtfel nici studiile de microscopie electronoptică nu au evidențiat vreun agent viral.

Ikuta (1972) observă totuși, la două din cele șase cazuri studiate, prezența de „structuri filamentoase tubulare” cu un diametru de 200 și 400 Å, asemănătoare agentului PESS. Au fost descrise și structuri filamentoase tubulare sub formă de agregate, situate în nucleul și citoplasma celulelor epiteliale din ulcerul local, asemănătoare cu cele descrise în polimiozită cronică. Pe baza datelor sale, Ikuta (1972) consideră că în boala Behçet este vorba de o infecție virală lentă. Dayan și Almeida (1975) plasează boala Behçet în grupul bolilor virale temperate sau latente, iar Bellanti (1974), în grupul agenților convenționali (PESS, leucoencefalopatie multifocală progresivă, turbare, coriomeningită și Visna).

Cît privește mecanismul patogenic al leziunilor nervoase din boala Behçet, unii autori acceptă teoria acțiunii directe a virusului asupra sistemului nervos, cu toate că virusul nu a fost izolat decît de două ori: o dată din LCR (Alm și Oberg) și odată din LCR și substanță cerebrală (Evans și colab.), iar amprenta virală în creier (prezența incluziilor sau fenomenelor de neuronofagie) nu a fost semnalată decît de Behçet.

S-a emis însă și ipoteza unui mecanism autoimun, în care prezența unui agent viral este absolut necesară în faza inițială a bolii. Autorii japonezi (Shikano și colab., 1961; Ashima și colab., 1962; Shimizu, 1958; 1962; 1963; Araky, 1973; Kawarita și colab., 1967; Totsuka și colab., 1957; 1968; 1970; 1972) interpretează și ei boala ca un proces generalizat.

După unii autori (Nazzaro, 1960; 1966; 1967; 1972; Franceschetti și Valerio, 1940) boala este considerată ca o boală alergică fără agent etiopatogen.

Modificările histologice ale pielii, ochiului și sistemului nervos central l-au determinat pe Nasemann (1966) să considere boala Behçet „compatibilă cu modificările observate în procesele alergice-hiperergice”.

Alți autori, între care McMenemey și Lawrence (1957), consideră uveonevraxita ca o reacție alergică față de un antigen de origine virală, ceea ce ar explica puseurile evolutive oculare și nervoase și imposibilitatea izolării virusului din leziunile cutaneo-mucoase și din lichidele articulare. Mai mult, focarele necrotice, interpretate de autori ca o consecință a obstrucției vasculare în cursul viremiei, sînt compatibile cu teoria alergică, cu toate că leziunile de demielinizare sînt total absente, boala neavînd caracterul unei encefalite demielinizante perivenoase, ceea ce face ca patogenia alergică să fie privită totuși cu rezerve (Alajouanine și colab., 1961).

După Alemă și Bignami (1962; 1966) leziunile distructive din substanța albă pot fi rezultatul unei hipersensibilități.

Marguardt și colab. (1973) discută rolul hranei în determinarea bolii, însă fără a exclude posibilitatea unui agent viral.

Morfopatologie. Microscopic, se constată o topografie caracteristică a leziunilor, ele fiind predominante în hipotalamus și trunchiul cerebral; aproape totdeauna sînt atinși nervii optici și chiasma. Sînt prezente infiltrațiile limfocitare în meningele de la baza creierului, în jurul nervilor optici și chiasmă.

Regiunea hipotalamică este, după Alajouanine și colab., (1961), cea mai electiv atinsă, leziunile constând din infiltrații limfocitare în jurul vaselor și proliferări microgliale (fig. 129). În nucleii supraoptici și paraventriculari, pe lângă infiltrațiile limfocitare și microgliale, sînt prezente leziunile degenerative ale celulelor nervoase. Aceste leziuni neuro-



Fig. 129 — Boala Behçet. Secțiune prin creier: hipotalamus în care se observă infiltrate perivascularare în zona nucleului paraventricular (Alajouanine și colab., 1961).

nale degenerative au fost semnalate de Alema și Magni (1951) în talamus, hipotalamus, substanța neagră și nucleii oculomotori. Prezența proceselor necrotice a fost descrisă de Silfverskiöld și Berlin, (1949). Ele sînt situate la nivelul bulbului, în cazul adus de Silfverskiöld, și în substanța neagră și planșeul ventriculului III, în cazul lui Berlin.

Lezional, la cazurile aduse de McMenemey și Lawrence (1957) s-au descris focare de ramolism în tot encefalul, mai frecvent în substanța albă.

Tratament. Odată cu introducerea steroizilor și mai ales a imunosupresivelor în arsenalul terapeutic, acestea au fost folosite mai frecvent în tratamentul bolii Behçet.

Corticosteroizii par a avea rol în reducerea incidenței manifestărilor neurologice și în prelungirea intervalului de timp dintre puseuri, mai ales cînd tratamentul se instituie în primele stadii de boală (Nazzaro, 1960). Sînt autori (Sezer, 1952; 1953; 1956; 1960) care însă semnalează apariția complicațiilor neurologice la persoanele bolnave sub tratament cu corticosteroizi.

Rezultatele tratamentului cu corticosteroizi în manifestările neurologice variază cu evoluția acestora; în formele cu evoluția subacută sau în cele de tip encefalomicelitic, rezultatele sînt slabe; unii autori susțin că în determinările meningiene, cu pleiocitoză lichidiană și cu episoade con-

fuzionale, aplicarea corticosteroizilor este urmată de regresii. În stadiul avansat al manifestărilor neurologice, efectul terapeutic al corticosteroizilor este nul.

Corticosteroizii dau cele mai bune rezultate în leziunile cutaneo-mucoase.

Unii autori (Wong și Hersch, 1965; Wong și colab., 1966; Pivetti Pezzi și colab., 1969; Termine și colab., 1969; Mamo și Azzam, 1970; Hübner, 1978; Kleinhaus, 1970; Gills și Buckley, 1970; Hamard și colab., 1972; Pivetti Pezzi, 1973; Biatti și colab., 1976) folosesc în tratamentul diverselor manifestări ale bolii Behçet imunosupresivele* [(azathioprină, methotrexat, cyclophosphamidă (100 mg/zi) și chlorambucil (10—20 ml/zi)], singure sau în asociere cu cortizonul, cu bune rezultate.

Rita (1968) și Merigan (1974) folosesc interferonul, însă rezultatele obținute sînt insuficiente pentru interpretare. Aceleași dificultăți există și în aplicarea factorului de transfer.

În ulceratiile bucale și genitale și în leziunile oculare, Boulton Hewitt (1971) folosește, cu rezultate satisfăcătoare, substanțele anticoncepționale.

Administrarea gamma-globulinelor, în special în asociere cu imunosupresivele, este de asemenea recomandată în tratamentul bolii Behçet.

BIBLIOGRAFIE

- ADAMANTIADIS B. — *Ann. Oculist. (Paris)*, 1931, 168, 271.
AKABORI S., KASHIMA M., TAKARA M., KANDA Y. — *Jap. J. clin. Med.*, 1958, 16, 2 028.
ALAJOUANINE TH., CASTAIGNE P., LHERMITTE F., CAMBIER J., GAUTHIER J. C. — *Presse méd.*, 1961, 69, 56, 2 579.
ALAJOUANINE TH., CASTAIGNE P., LHERMITTE F., CAMBIER J., GAUTHIER J. G. — *Rev. neurol.*, 1961, 104, 62.
ALM L., OBERG L. — *Nord. Med. Ark.*, 1945, 25, 603.
ALEMÁ G., MAGNI S. — *Riv. oto-neuro-oftal.*, 1952, 26, 457.
ALEMÁ G., BIGNAMI A. — Meningoencephalitis in Behçet's Disease, Livre jubilaire du Docteur Ludo van Bogaert, Antwerp, 1962, p. 85.
ALEMÁ G., BIGNAMI A. — Involvement of the Nervous Systems in the Behçet's Disease, International Symposium on Behçet's Disease, S. Karger, Basel-New York, 1966, p. 52.
ALEMÁ G., MAGNI S. — *Riv. oto-neuro-oftal.*, 1952, 26, 457.
ALEMÁ G., SANTUCCI G., PIAZZA G., PERCIACCANTE G. — *Acta neurol. (Napoli)*, 1975, 22, 345.
ARAKY Y. — *Acta Soc. Ophtal. Jap.*, 1973, 77, 464.
ARDOUIN M., CATROS A., CARROT E., EOW M. — *Bull. Soc. Ophtal. Paris*, 1958, 1, 73.
ASHIMA K., SHIMIZU T., YOKOHARI R., MATSUMOTO T., KANO K., KAGAMI T., NAGAYA H., MARUGAMA R. — *Medicine (Naika)*, 1962, 9, 701.
BEHÇET H. — *Derm. Wschr.*, 1937, 105, 1 152.
BEHÇET H. — *Derm. Syph.*, 1938, 45, 420.
BEHÇET H. — *Derm. Syph.*, 1939, 46, 674.
BEHÇET H. — *Dermatologica (Basel)*, 1940, 81, 73.
BERLIN C. — *Arch. Derm. Syph. (Chic.)*, 1944, 49, 227.
BERLIN C. — *Arch. Derm. Syph. (Chic.)*, 1960, 82, 73.

* Methotrexatul, cyclophosphamida și chlorambucilul determină însă gastral-gii, leuco- și trombocitopenii, ocazional căderea părului, amenoree și întreruperea spermatogenezei.

WAKAYAMA Y., TAKAYANAGI T. și colab. — *Clin. Neurol. (Tokyo)*, 1974, 4, 519.
WHITWELL G. — *Brit. J. Derm.*, 1934, 47, 414.
YAMAZAKI K., IZUKA R., KATO I., SUGAWARA T., EGUCHI K. — *Clin. Neurol. (Tokyo)*, 1965, 5, 634.

3.10.4. SINDROMUL VOGT-KOYANAGY-HARADA

Acest sindrom cuprinde două afecțiuni meningo-uveale apropiate — boala Harada și sindromul Vogt-Koyanagy. Ambele prezintă unele puncte comune (uveită cronică, tulburări pigmentare, meningoencefalite cu atingerea aparatului cohleovestibular); de asemenea, există forme clinice intricate sau forme de trecere, așa încât mulți autori consideră aceste două afecțiuni ca alcătuind sindromul Vogt-Koyanagy-Harada.

Epidemiologie. În literatura de specialitate numărul de cazuri cu sindrom Vogt-Koyanagy-Harada tipic publicate este relativ restrâns (Remky, 1953; Sudarsky, 1959; Pattison, 1965; Riehl și Andrews, 1966). Dacă la acest număr s-ar adăuga și formele medii și incomplete, incidența acestui sindrom ar fi mult mai mare.

Sindromul este foarte frecvent în Estul Îndepărtat (în special în Japonia), în America Latină și în zona bazinului mediteranean. Procentul cel mai mare de îmbolnăviri este la femei. Afectează cu predilecție persoanele între 10 și 40 de ani.

Simptomatologie. Boala Harada a fost descrisă pentru prima oară în Japonia (Harada, 1926). Ea se caracterizează printr-o uveită posterioară bilaterală, care în câteva săptămâni de evoluție se complică cu o dezlipire retiniană exsudativă bilaterală. Semnele neurologice sînt totdeauna prezente. Ele încep prin manifestări neuro-meningiene și precedă cu câteva zile fenomenele oculare. De obicei ele se instalează insidios sau în mod brusc, cu un sindrom meningian acut. LCR arată modificări de tipul meningitei limfocitare benigne, cu pleiocitoză și hiperalbuminorahie. În 5—6 zile aceste modificări lichidiene dispar și lichidul devine normal.

Sindromul neurologic (hipertermie, insomnie, delir cu agitație, vorbire incoerentă, crize comițiale și comă) are de asemenea un debut brusc. Perioada de stare a bolii se caracterizează fie prin hemipareză, monopareză crurală, fie prin diplopie, vertij și adesea prin tulburări ale aparatului auditiv (Gignoux și Martin, 1961).

Examenul EEG arată o disritmie lentă difuză și hipovoltaj; dacă în cursul evoluției bolii aceste alterări ale traseului se ameliorează, prognosticul este bun.

Tulburările oculare semnalate sînt în primul rînd de ordin funcțional, bolnavul acuzînd senzația de arsuri, hemeralopie și scăderea acuității vizuale. Examenul fundului de ochi relevă o neuroretinită cu edem papilar, însoțit uneori de hemoragii, semne de uveită, care pot fi discrete în caz de uveită anterioară sau de intensitate foarte mare în caz de uveită segmentară posterioară, dezlipire de retină bilaterală și semne de periflebită sau periarterită.

Alopecia și vitiligo situat pe gît, scapule și membre reprezintă, de asemenea, fenomene care pot fi asociate bolii; ele sînt însă foarte discrete.

Evoluția bolii este favorabilă, dar ea devine dezesperantă prin perioada lungă de timp cît durează fenomenele oculare.

Sindromul Vogt-Koyanagy. Acest sindrom a fost descris de Vogt (1906) și Koyanagy (1929).

Este foarte răspîndit în țările Americii Latine și în Extremul Orient,

Boala debutează prin tulburări oculare bilaterale (uveită anterioară, uneori chiar uveită posterioară, cu dezlipire de retină consecutivă placardelor de coroidită exsudativă). Concomitent leziunilor de uveită apare sindromul meningian, care de obicei este asimptomatic clinic, însă prin puncții lombare se decelează o hipercitoză și o hiperalbuminorahie discretă, modificări care se atenuează destul de rapid. Fenomenele encefalitice sînt destul de variabile clinic: febră, delir, somnolență, diabet insipid, adesea nevrită optică bilaterală, papilită, acufene, hipoacuzie și surditate prin atingerea bilaterală a perechii a VIII-a.

EEG relevă un traseu hipovoltat, fără alte modificări.

În acest sindrom, ca și în boala Harada, există leziuni cutanate (alopecie tranzitorie în 60% din cazuri, polioză și vitiligo, situat în special la față, care dispare cu timpul).

Prognosticul vital în sindromul Vogt-Koyanagy este bun. Boala lasă însă sechele oculare (puseuri succesive, în timp, de uveită anterioară și posterioară, episoade glaucomatoase).

Morfopatologie. Dat fiind diagnosticul vital favorabil al sindromului Vogt-Koyanagy, nu avem decît puține date morfopatologice ale atingerii nervoase din acest sindrom. Girard și colab. (1962) sînt singurii autori care au avut posibilitatea de a studia anatomic un atare caz și la care descriu, din punct de vedere macroscopic, o arahnoidită bazală și necroza substanței cenușii din lobii temporali, (fig. 130), în rest (nucleii cenușii centrali, trunchiul cerebral și cerebel) leziunile fiind absente. Microscopic, leziunile constau din reacție inflamatorie cu limfocite, histiocite

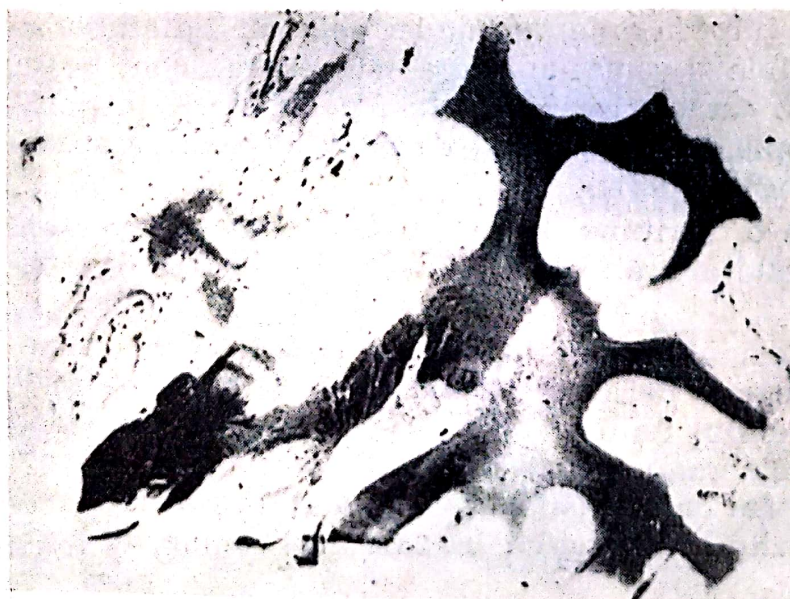


Fig. 130 — Boala Harada: degenerescență mielinică în emisfera dreaptă (Girard și colab., 1962).

Fig. 131 — Boala Harada. Secțiune prin creier: o zonă de necroză polioclasică, în care se remarcă un bogat infiltrat inflamator (Girard și colab., 1962).



și macrofage în meninge, dispariția structurii corticale a lobilor frontali, temporali și a hipocampului și înlocuirea acestora cu o magmă necrotică și inflamatorie constituită de detritusuri glio-fibrilare, corpi granuloși și manșoane perivascularare cu celule rotunde (fig. 131).

De reținut că leziunile sistemului nervos din sindromul Vogt-Koyanagy sînt de tipul encefalitei polioclactice și că ele sînt diferite de cele descrise în boala Behçet.

Etiopatogenie. După autori, boala Harada și sindromul Vogt-Koyanagy sînt determinate de unul și același agent infecțios. Deși s-a pus pe prim-plan ipoteza unei etiologii virale (Kissel și colab., 1945), virusul n-a fost încă izolat. S-a izbutit transmiterea bolii la iepure prin inoculări de substanță cerebrală (Takahashi, 1930; Tagani, 1931), de exsudat subretinian sau de corp vitros (Sugiera și colab., 1935; Malbran și Muhlmann, 1938). S-a reproduș, de asemenea, o uveită la animal prin inocularea LCR de la bolnavi (Friedenvald, 1934; Walsh, 1969). Alți autori (Bruno și McPherson, 1949; Reed, 1960), în încercările lor experimentale, nu au obținut însă rezultate pozitive, ceea ce ar explica faptul că virusul dispare rapid din sistemul nervos și din ochiul afectat, iar evoluția bolii se face după mecanismul bolilor de autoîntreținere. În orice caz, etiopatogenia acestui sindrom nu este încă elucidată.

Tratament. Corticosteroizii s-au dovedit eficienți în tratamentul sindromului Vogt-Koyanagy-Harada (Kanter și Goldber, 1974).

BIBLIOGRAFIE

- BRUNO M. G., MCPHERSON S. D., — *Amer. J. Ophtal.*, 1949, 32, 513.
 FRIEDEWALD J. S. — *Amer. J. Ophtal.*, 1934, 17, 1 008.
 GIGNOUX M., MARTIN M. — *J. Méd. Lyon*, 1961, 42, 1 601.
 GIRARD P. F., TOMMAS M., GARDE A., BONAMOUR G. — *Soc. Franç. de Neurologie*, ședința din 4. X. 1962.
 HARADA E. — *Acta Soc. Ophtal. Jap.*, 1926, 30, 356.
 KANTER P. J., GOLDBERG M. F. — *Arch. Ophthal. (Chic.)*, 1974, 91, 13.
 KOYANAGI Y. — *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1929, 82, 194.
 PATTISON E. M. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1965, 12, 197.
 REED H. — *Wld. Neurol.*, 1960, 1, 2, 173.



- REMKY H. — *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1953, 123, 166.
 RIEHL J. L., ANDREWS J. M. — *Neurology (Minneap.)*, 1966, 16, 603.
 SUDARSKY R. D. — *Arch. Ophthal. (Chic.)*, 1959, 62, 5.
 SUGIERA S., FUKUDA M., EDA K. — *Acta Soc. Ophthal. Jap.*, 1953, 57, 117.
 TAKAHASHI M. — *Acta Soc. Ophthal. Jap.*, 1930, 32, 506.
 VOGT A. — *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1906, 44, 228.
 WALSH F. B., HOYT W. F. — *Clinical Neuro-Ophthalmology*, vol. 2, ed. a III-a, Williams and Wilkins, Baltimore, 1969.

3.10.5. ENCEFALITA LETARGICĂ

Este o infecție a sistemului nervos central apărută sub formă pandemică din 1917 pînă în 1928. Fără a se ști în mod precis, boala ar fi fost semnalată și în decursul anilor care au urmat.

Boala este caracterizată prin debut relativ brusc, cu febră, somnolență și oftalmoplegie, simptomatologie la care se pot adăuga hiperkinezii, deficite motorii și tulburări ale personalității.

Sindromul parkinsonian postencefalitic apare, într-o mare proporție, după o perioadă de ani de zile de la infecția acută.

Istoric. Boala a fost descrisă clinic de către von Economo (1917) în Austria și caracterizată ca o entitate specifică, iar Cruchet (1919) menționează că boala a fost observată mai întîi pe frontul de vest al Franței, în războiul din 1915.

A fost apoi semnalată în Anglia și în alte țări din Europa și în S.U.A. Din 1919 pînă în 1928 boala este cunoscută pe tot globul. Primele cazuri în România au fost semnalate de Marinescu (1921).

Epidemiologie. Encefalita letargică are o incidență sezonieră (frecvența mai mare de cazuri fiind înregistrată primăvara și iarna). Numărul maxim de îmbolnăviri a fost înregistrat în anii 1920—1924; din 1926 numărul cazurilor descrește, așa încît după 1930 nu s-au mai înregistrat îmbolnăviri decît foarte rar în U.R.S.S. (Ulitsky, 1961), Polonia, Germania și România.

Polimorfismul simptomatologic al bolii a făcut ca înregistrarea numărului de cazuri să nu fie cea reală. Totuși, din rapoartele celei de-a VI-a Întruniri Europene a Ligii Națiunilor, reiese că între anii 1920 și 1928 au fost înregistrate aproximativ 10 000 de cazuri pe an, numărul deceselor variind de la o țară la alta și de la an la an.

Simptomatologie. Debutul bolii, precedat sau nu de o simptomatologie premonitoare pseudogripală, este prin febră, somnolență și apoi paralizii oculare (în special perechea a III-a: ptoză palpebrală, diplopie, strabism, Argyll-Robertson inversat); alteori însă boala începe prin tulburări de comportament și de somn. La unele din cazuri predomină hiperkineziile: mișcări coreice, dar mai ales mioclonii, uneori chiar cu caracter ritmic (denumite de G. Marinescu „ritmii”) și distonie.

Uneori, și aceasta mult mai rar, bolnavul prezintă semne meningiene (10—60 de elemente limfocitare/mm³), fenomene radiculare, medulare, hemiplegie sau crize comițiale.

În primele stadii ale bolii sînt caracteristice letargia (de unde și denumirea de encefalită letargică), hipersomnia sau starea de stupeoare; în unele cazuri somnolența este continuă. Alteori, bolnavul prezintă o inversare a ritmului de somn sau are perioade scurte de somn necontrolat-

bil, care alternează cu trezire normală. De asemenea, s-au notat grade diferite de stupeoare, urmată de comă profundă.

Această perioadă variază de la câteva zile la câteva luni. Atît în faza acută, cît și în cea cronică se constată uneori tulburări în orientare, de memorie sau de atenție, iar alteori halucinații, hiperiritabilitate sau stări alternative de catatonie *Korsakoff-like*. După o perioadă de timp, aceste tulburări sînt înlocuite de o stare letargică. În cazurile în care persistă o stare halucinatorie, bolnavul sfîrșește letal. La supraviețuitori s-a notat apariția tulburărilor emoționale și pierderea afectivității.

St. Drăgănescu și colab. (1961) studiază un caz cu tulburări psiho-senzoriale asociate unui sindrom de SLA, iar la examenul microscopic evidențiază atrofia nucleului hipoglosului și dezintegrare nigrică.

În faza acută pot fi atinse perechile a VII-a și a V-a. Cele mai grave sînt atingerile nucleilor bulbari ai nervilor cranieni inferiori. Tulburările de deglutiție, de respirație și de ritm cardiac duc la complicații în general ireversibile.

Examenul LCR din primele săptămîni de boală evidențiază o pleiocitoză de la 50—500 de limfocite/mm³, concentrația în proteine fiind normală sau ușor crescută.

Sindromul extrapiramidal se întîlnește la majoritatea foștilor bolnavi de encefalită letargică și reprezintă un proces sechelar (Levy, 1925; Ziegler, 1928 și Borthwick, 1931). Apare la mai puțin de 1/3 din cazuri după 3 ani de la boală și la 1/2 sau mai mult după 5 ani (Naville, 1923). După Weigert (1937) și Neal (1942), la peste 80% din bolnavii cu encefalită letargică sindromul extrapiramidal apare mult mai tîrziu (după 10 ani de la boală). Beringer (1937) citează cazuri la care sindromul extrapiramidal a apărut după 15 ani de la boală.

Etiologie. Etiologia bolii este încă necunoscută. Levaditi și Harvier (1920) au izolat, din creierul unui bolnav cu encefalită letargică, un agent transmisibil, pe care l-au identificat ca fiind un virus *herpetic simplex* puternic neuropatogen (Levaditi și Nicolau, 1922). Ubicuitatea virusului *herpetic simplex* pune la îndoială etiologia herpetică a bolii.

Faptul că pandemia de encefalită letargică a coincis cu cea de gripă, i-a determinat pe Jordan (1927), Flexner (1928) și Neal și Wilcox (1937) să pună problema unei etiologii gripale. Cele două boli se diferențiază însă între ele, prin aceea că encefalita letargică nu este contagioasă, așa încît etiologia lor comună s-ar putea nega. Gamboa și colab. (1974), folosind tehnicile imunologice, demonstrează prezența antigenului gripal de tip A în substanța neagră și în hipotalamusul bolnavilor cu parkinsonism post-encefalitic, ceea ce ar sugera că unele tulpini de virus gripal pot fi asociate epidemiei de encefalită letargică.

Morfopatologie. Leziunile în encefalita von Economo sînt limitate la substanța cenușie, ele fiind localizate preferențial în mezencefal.

Macroscopic, se observă o hiperemie a leptomeningelor și a substanței cenușii cerebrale; leziunile sînt însă predominante în regiunea mezodiencefalică și în planșeul ventriculului IV (fig. 132). *Locus niger* prezintă o ștergere a colorației sale închise.

Examenul microscopic evidențiază „engorged blood vessel” cu infiltrații perivasculare și necroza celulelor nervoase. În ordinea frecvenței, leziunile sînt prezente în mezencefal, ganglionii bazali, cortexul



Fig. 132 — Encefalită letargică. Planșeu bulbar: venă cu spațiul Virchow-Robin dilatat și plin cu leucocite (St. Drăgănescu și Banu, 1941).



Fig. 133 — Encefalită letargică: infiltrație leucocitară în jurul unui vas din locus niger (St. Drăgănescu și Banu, 1941).

cerebral, bulb, punte și mult mai rar în măduva spinării. În stadiul postencefalitic se constată o atrofie și depigmentare a substanței negre, cu dispariția celulelor nervoase, alterări neurofibrilare de tip Alzheimer, grade diferite de astrocitoză și prezența, chiar după ani de zile de la apariția bolii acute, a infiltrațiilor perivenoase cu limfocite și plasmocite, ceea ce demonstrează că encefalita letargică nu este altceva decât o „infecție cronică” în care virusul își continuă activitatea.

Tratament. Necunoașterea agentului său etiologic și lipsa unei medicații cu acțiune specifică împotriva procesului infecțios au dus la folosirea diverselor substanțe (preparate cu iod, acriflavină și alți coloranți), a piretoterapiei, a serului de convalescent, a serului antistreptococic, a serului hiperimun de herpes și a vaccinurilor contra herpesului și gripei, însă fără rezultate.

Rezultate bune în sindromul parkinsonian postencefalitic se obțin prin utilizarea produșilor atropinici. Benzedrina și amfetamina dau rezultate în crizele oculogire și în stările narcoleptice.

BIBLIOGRAFIE

- BERINGER K. — *Nervenarzt*, 1937, 10, 313.
 BORTHWICK G. A. — *Clin. J.*, 1931, 60, 510.
 CRUCHET R. — *Paris méd.*, 1919, 31, 474.
 DRĂGĂNESCU ST., BANU E. — *Histopatologie des neuroinfections primitives humaines*, București, 1941.
 DRĂGĂNESCU ST., BELCIUGĂȚEANU C., MARCOVICI GR. — *Stud. Cercet. Neurol.*, 1961, 6, 1, 23.
 FLEXNER S. — *J. Amer. med. Ass.*, 1928, 91, 21.
 GAMBOA E. T., WOLF A., YAHR M. D., HARTER D. H., DUFFY P. E., BARDEN H., HSU K. — *Arch. Neurol (Chic.)*, 1974, 31; 4, 228.
 JORDAN F. O. — *J. Amer. med. Ass.*, 1927, 89, 1603.
 LEVADITI C., HARVIER P. — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1920, 44, 354.
 LEVADITI C., NICOLAU ȘT. — *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1922, 87, 1102.
 LEVY G. — *Les manifestations tardives de l'encephalite épidémique*, G. Doin, Paris, 1925.
 MARINESCU G. — *Rev. Neurol.*, 1921, 37, 1, 24.
 NAVILLE F. — *Rev. Méd. Suisse Rom.*, 1923, 43.
 NEAL J. B. — *Encephalitis: Clinical Study*, Grune and Stratton, New York, 1942, p. 215.
 NEAL J. B., WILCOX H. C. — *Science*, 1937, 86, 267.
 ULITOVSKY D. A. — *Epidemic Lethargic Encephalitis*. Irkutsk State Medical Institute of Infections and Toxic Diseases of the Nervous System, 1961.
 VON ECONOMO C. — *Wien. klin. Wschr.*, 1917, 30, 581.
 WEIGERT M. — *Die Inkubationszeit des postencephalitischen Parkinsonismus*, Thesis, Berlin, 1937.
 ZIEGLER L. H. — *J. Amer. med. Ass.*, 1928, 91, 138.

3.10.6. LEUCOENCEFALITA HEMORAGICĂ ACUTĂ

Leucoencefalita hemoragică acută, cunoscută și sub denumirile de „boala Hurst” și de „encefalopatie necrotică hemoragică acută”, este o boală inflamatorie hiperacută, invariabil fatală, caracterizată printr-un debut brusc cu febră, tulburări de conștiență, uneori crize de epilepsie, semne piramidale uni- sau bilaterale și pleiocitoză lichidiană. Diagnosticul nu poate fi stabilit decât pe baza examenului anatomopatologic.

cerebral, bulb, punte și mult mai rar în măduva spinării. În stadiul postencefalitic se constată o atrofie și depigmentare a substanței negre, cu dispariția celulelor nervoase, alterări neurofibrilare de tip Alzheimer, grade diferite de astrocitoză și prezența, chiar după ani de zile de la apariția bolii acute, a infiltrațiilor perivenoase cu limfocite și plasmocite, ceea ce demonstrează că encefalita letargică nu este altceva decât o „infecție cronică” în care virusul își continuă activitatea.

Tratament. Necunoașterea agentului său etiologic și lipsa unei medicații cu acțiune specifică împotriva procesului infecțios au dus la folosirea diverselor substanțe (preparate cu iod, acriflavină și alți coloranți), a piretoterapiei, a serului de convalescent, a serului antistreptococic, a serului hiperimun de herpes și a vaccinurilor contra herpesului și gripei, însă fără rezultate.

Rezultate bune în sindromul parkinsonian postencefalitic se obțin prin utilizarea produșilor atropinici. Benzedrina și amfetamina dau rezultate în crizele oculogire și în stările narcoleptice.

BIBLIOGRAFIE

- BERINGER K. — *Nervenarzt*, 1937, 10, 313.
 BORTHWICK G. A. — *Clin. J.*, 1931, 60, 510.
 CRUCHET R. — *Paris méd.*, 1919, 31, 474.
 DRĂGĂNESCU ST., BANU E. — *Histopatologie des neuroinfections primitives humaines*, București, 1941.
 DRĂGĂNESCU ST., BELCIUGĂȚEANU C., MARCOVICI GR. — *Stud. Cercet. Neurol.*, 1961, 6, 1, 23.
 FLEXNER S. — *J. Amer. med. Ass.*, 1928, 91, 21.
 GAMBOA E. T., WOLF A., YAHN M. D., HARTER D. H., DUFFY P. E., BARDEN H., HSU K. — *Arch. Neurol (Chic.)*, 1974, 31; 4, 228.
 JORDAN F. O. — *J. Amer. med. Ass.*, 1927, 89, 1 603.
 LEVADITI C., HARVIER P. — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1920, 44, 354.
 LEVADITI C., NICOLAU ȘT. — *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1922, 87, 1 102.
 LEVY G. — *Les manifestations tardives de l'encephalite épidémique*, G. Doin, Paris, 1925.
 MARINESCU G. — *Rev. Neurol.*, 1921, 37, 1, 24.
 NAVILLE F. — *Rev. Méd. Suisse Rom.*, 1923, 43.
 NEAL J. B. — *Encephalitis: Clinical Study*, Grune and Stratton, New York, 1942, p. 215.
 NEAL J. B., WILCOX H. C. — *Science*, 1937, 86, 267.
 ULITOVSKY D. A. — *Epidemic Lethargic Encephalitis*. Irkutsk State Medical Institute of Infections and Toxic Diseases of the Nervous System, 1961.
 VON ECONOMO C. — *Wien. klin. Wschr.*, 1917, 30, 581.
 WEIGERT M. — *Die Inkubationszeit des postencephalitischen Parkinsonismus*, Thesis, Berlin, 1937.
 ZIEGLER L. H. — *J. Amer. med. Ass.*, 1928, 91, 138.

3.10.6. LEUCOENCEFALITA HEMORAGICĂ ACUTĂ

Leucoencefalita hemoragică acută, cunoscută și sub denumirile de „boala Hurst” și de „encefalopatie necrotică hemoragică acută”, este o boală inflamatorie hiperacută, invariabil fatală, caracterizată printr-un debut brusc cu febră, tulburări de conștiință, uneori crize de epilepsie, semne piramidale uni- sau bilaterale și pleiocitoză lichidiană. Diagnosticul nu poate fi stabilit decât pe baza examenului anatomopatologic.

Istoric. În 1941; Hurst descrie, în Australia, o formă de encefalită gravă cu edem și hemoragii, tromboze vasculare cu ușoare procese perivascularare și focare de demielinizare și chiar necroze perivascularare sau focare de necroză difuze în substanța albă, respectând fibrele „în U”, pe care, după localizarea lezională, autorul o denumește „leucoencefalită hemoragică acută”¹.

A urmat apoi studiul asupra altor câteva cazuri de leucoencefalită hemoragică acută, tot în Australia (Shallard și Latham, 1945; Fowler și French, 1949; Southcoll și Fowler, 1954; Lander, 1955); boala a fost însă semnalată în diverse țări europene, în S.U.A. și în Japonia (Henson și Russell, 1942; Norman, 1947; Rooyen și Rhodes, 1949; MacArdle și colab., 1949; St. Drăgănescu și colab., 1957; Ono și colab., 1961).

Adams și colab. (1949) aduc 4 cazuri, pe care le interpretează ca leucoencefalopatii necrotic-hemoragice acute (pe lângă aspectul lezional din boala Hurst sînt predominante leziunile necrotice).

MacArdle și colab. (1949), Greenfield (1950), Környey (1952), Csermely și Haberland (1954) și Russell (1955) stabilesc corelația dintre leucoencefalita hemoragică acută și encefalomielita diseminată acută.

Astăzi leucoencefalita hemoragică acută este considerată ca o formă hiperacută de encefalomielită diseminată acută.

Simptomatologie. Boala se întâlnește la toate vîrstele, frecvența mai mare fiind în a treia și a patra decadă. Cazul cel mai tînăr (2 ani și 10 luni) a fost relatat de Crawford (1954), iar cel mai vîrstnic (63 de ani), de Jacob (1950).

De cele mai multe ori boala este precedată de o infecție catarală a arborelui respirator superior, cu sau fără febră, foarte asemănătoare unei gripe, sau numai de cefalee, stare generală proastă, tulburări gastro-intestinale și oboseală. Tot ca boli premonitorii unei leucoencefalite hemoragice s-au semnalat: pneumopatii acute (Fowler și French, 1949; Harada, 1966), varicelă (Lander, 1955), erupții morbilloase (Shallard și Latham, 1945). Apariția bolii, în unele cazuri, a fost precedată de aplicarea unor vaccinuri (Giedion, 1952) sau de o simplă laparatomie (Gosztonyi, 1973).

Leucoencefalita hemoragică acută apare însă și ca o boală primară, fără vreo afecțiune premonitorie.

În forma primară, care poate apărea sporadic sau în puseuri epidemice (Șamovskaia, 1960), debutul clinic este uneori apoplectiform, adesea cu crize convulsive, delir, agitație și frecvent hemipareză sau hemiplegie, diskinezii, paralizii de nervi cranieni etc. (Margulis și colab., 1947). Boala are o evoluție spre letalitate în câteva zile de la debut sau, după o scurtă perioadă de remisiune, se instalează un nou puseu meningoencefalitic, în general cu evoluție rapid letală.

¹ Strumpell (1891) și Leichtenstern (1892) descriu o encefalită hemoragică „primară”, în care sînt concomitente hemoragiile peteșiale și infiltrațiile inflamatorii. Atare cazuri au fost apoi semnalate și cu ocazia pandemiei de gripă. S-au citat cazuri de purpură cerebrală după toxice, agenți infecțioși, unele metale grele (arsen) (Schmidt, 1905). Acestea sînt caracterizate prin prezența peteșilor hemoragice și absența proceselor inflamatorii.

Hurst (1941) și Norman (1947) diferențiază leucoencefalita hemoragică de purpură cerebrală. După Kreindler și colab. (1950), purpură cerebrală, prin localizarea leziunilor în substanța cenușie, reprezintă o polioencefalită hemoragică.

După Șamovskaia (1960), în cazurile cu localizare în trunchiul cerebral sînt prezente fenomenele hiperkinetice ce amintesc hiperkineziile extrapiramidale din encefalita von Economo.

Forma secundară a fost semnalată în cursul unor infecții virale, cum ar fi de exemplu cea gripală, de Strümpell (1891), Liechtenstern (1892), Greenfield (1943), Dinabourg (1944—1945), Litvac (1946), Osințeva (1950), St. Drăgănescu și colab. (1957).

Simptomatologia clinică a formei secundare este aceeași ca și cea a formei primare.

În leucoencefalita hemoragică acută LCR este hipertensiv, de aspect clar sau opalescent, uneori chiar xantocromic, cu pleiocitoză predominant cu polimorfonucleare; concentrația în proteine ușor crescută, iar glicorahia normală.

Examenul electroencefalografic (în cazurile la care acesta a fost posibil) evidențiază o activitate lentă difuză.

Diagnostic diferențial. Existența unei infecții respiratorii premonitorii, evoluția rapidă a bolii spre comă, hemi- sau cvadriplegie, convulsiile, leucocitoza sanguină cu pleiocitoză lichidiană sînt caracteristice leucoencefalitei hemoragice acute.

Diagnosticul diferențial al leucoencefalitei hemoragice acute se face cu meningitele septice, cu tromboflebitele cerebrale, iar la cazurile cu semne de focar, cu abcesul cerebral și epidural. Un examen al LCR, în care glucoza este normală, diferențiază o leucoencefalită hemoragică acută de o meningită sau de alte procese bacteriene cerebrale. Din diagnosticul diferențial nu trebuie omisă encefalita necrozantă acută (herpetică); absența semnelor clinice de atingere a lobilor temporali pledează în sensul unei leucoencefalite hemoragice acute. Rezultatele obținute prin angiografia carotidiană diferențiază o encefalită acută neherpetică de una herpetică (angiografia carotidiană în encefalita herpetică fiind caracteristică) (vezi „Encefalita herpetică“).

Un examen biopsic cerebral (Kristiansen și colab., 1956; Coxe și Luse, 1963; Martins și colab. (1964); Litel și Ehni, 1971; Lamarche și colab., 1972), stabilește diagnosticul diferențial între o encefalită herpetică și una neherpetică.

Morfopatologie. La examenul macroscopic, creierul apare congestionat și edemațiat. În cazurile cu simptomatologie unilaterală această edematare este asimetrică. Pe secțiuni verticale, substanța albă prezintă hemoragii, este de consistență moale și de culoare gălbuie sau cenușie. Aceste leziuni sînt în special în centrul oval; hemoragiile se extind în corpul calos și mai puțin în capsula internă. Sînt caracteristice leziunile hemoragice din substanța albă a girusului cingulat. În mod obișnuit, leziunile sînt absente în substanța albă a lobilor frontali, occipital și temporal.

Cortexul cerebral și ganglionii bazali sînt intacti.

Procesul lezional se oprește de obicei la nivelul pedunculilor; în unele cazuri, însă, s-a descris o extindere a leziunilor în mezencefal, în punte (Garcin și colab., 1960; Gosztonyi 1973), bulb și în substanța albă a cerebelului; foarte rar s-au descris însă leziuni hemoragice și în măduvă.

După Adams și colab. (1949) leziunile sînt mult mai mari în trunchiul cerebral, decît în substanța albă a emisferelor cerebrale.



Fig. 134 — Meningoencefalită hemoragic-necrotică: proces infiltrativ limfomonocitar în șanțul giral dintre circumvoluția caloso-marginală dreaptă și cea frontală internă (St. Drăgănescu și colab., 1961).

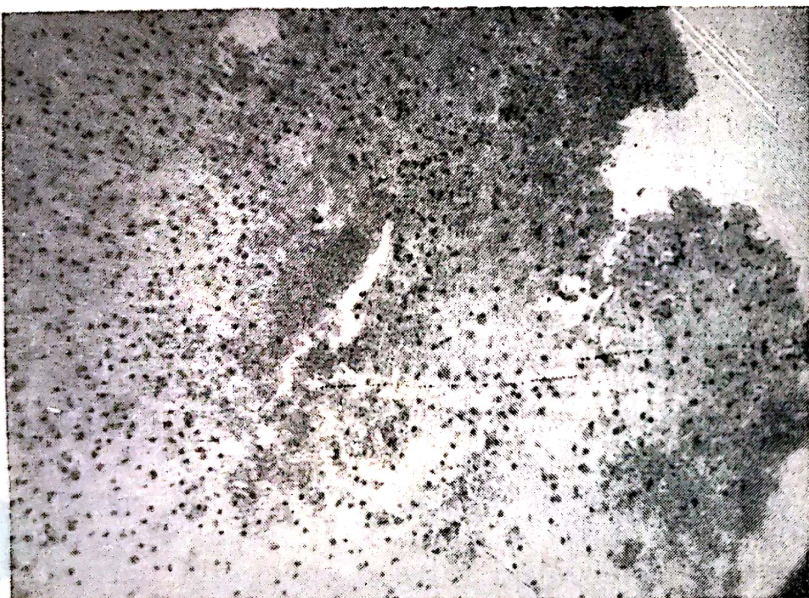


Fig. 135 — Meningoencefalită hemoragic-necrotică: necroză și hemoragii recente în cortexul hipocampic stîng (St. Drăgănescu și colab., 1961).



Fig. 136 — Meningoencefalită hemoragic-necrotică: focare hemoragice — unul mai recent și alte două mai vechi — situate în zona hipocampusului drept (St. Drăgănescu și colab., 1961).

Fig. 137 — Meningoencefalită hemoragic-necrotică: vas cu pereții infiltrați cu elemente limfomonocitare și focare necrotic-hemoragice în circumvoluția caloso-marginală (St. Drăgănescu și colab., 1961).

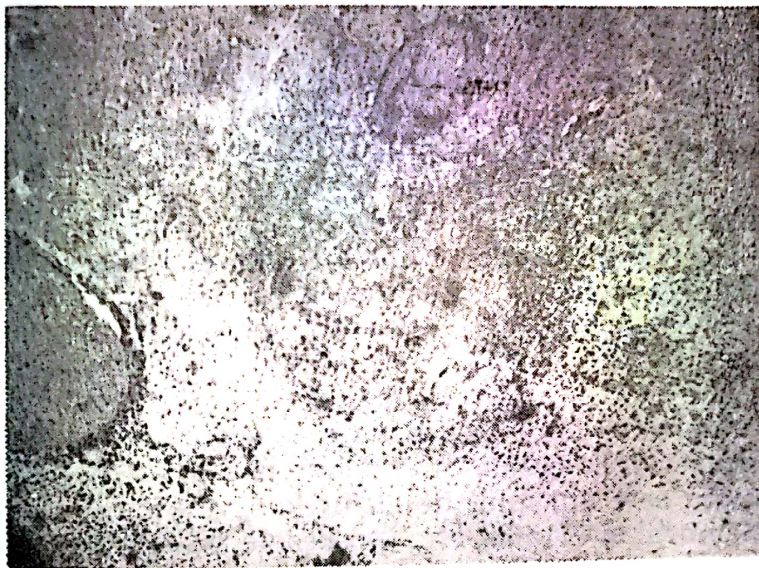
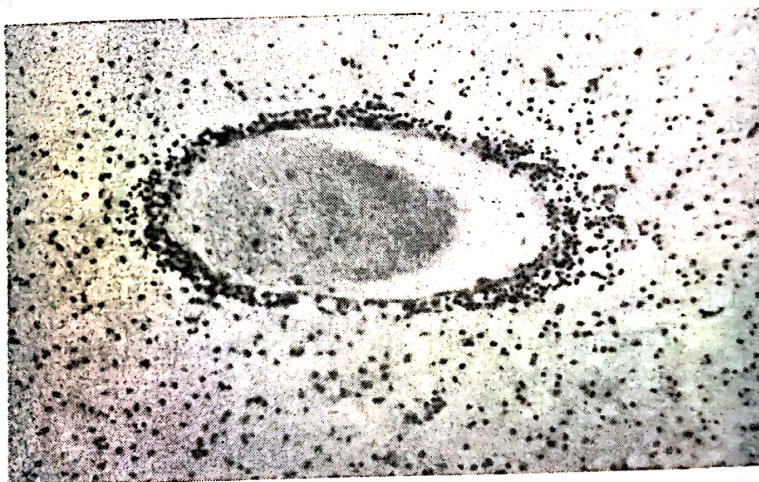


Fig. 138 — Meningoencefalită hemoragic-necrotică: infiltrat limfomonocitar perivascular (St. Drăgănescu și colab., 1961).



La examenul microscopic sînt evidențiate trei tipuri de leziuni:

1. Focare necrotice, în care hemoragiile sînt sferice sau inelare, partea centrală a acestora fiind de obicei ocupată de o venulă, al cărei perete este mai mult sau mai puțin necrotic și impregnat cu un exsudat fibrinos; lumenul venulei este ocupat de trombi hialini, de fibrină sau de leucocite. În jurul venulei, necroză și demielinizări; cilindracșii din zonele de necroză sînt de asemenea afectați.

2. Focare microgliale perivenoase, care se caracterizează printr-o proliferare microglială intensă și zone de demielinizare. Într-unele din focare se observă numai celule „în bastonaș”; în altele, ele sînt mai numeroase, sînt de formă fusiformă și au citoplasma mai abundentă.

În alte focare, celulele microgliale, bogate în citoplasmă, au formă rotundă și sînt destul de des în mitoză.

3. Infiltrații hematogene perivasculare, care se găsesc de obicei în jurul capilarelor și arteriolelor, dar și în jurul venulelor, și sînt constituite din polimorfonucleare. S-au descris și cazuri în care infiltrațiile sînt constituite, în majoritate din limfocite, monocite și macrofage (Tarnowska-Dziduszki și colab., 1966). Mult mai rar a fost notată și prezența celulelor eozinofile și plasmocitare în jurul vaselor.

St. Drăgănescu și colab. (1961) descriu, clinic și morfopatologic, un caz de encefalită necrotic-hemoragică infecțioasă, foarte probabil primară, care, prin localizarea leziunilor, este asemănătoare cu encefalita necrozantă acută descrisă de van Bogaert și colab. (1955), St. Drăgănescu și colab. (1954), Seitelberger și Jelinger (1958) etc. În cazul respectiv autorii descriu un proces inflamator difuz și perivenos în leptomeninge (fig. 134), focare hemoragice (fig. 135 și 136) și trombi leucocitari venoși în cortexul temporo-insular, dar mai ales în hipocamp, în nucleul amigdalian, cu o intensă hiperplazie glială, în special în zonele cu leziuni hemoragice mai vechi, leziuni de aspect necrotic-hemoragic (fig. 137) în circumvoluția caloso-marginală și cortexul orbital și perivascularitate cu caracter limfo-monocitar (fig. 138), unele spre substanța albă, în majoritate fiind însă situate în apropierea zonelor cu hemoragii mai vechi. După St. Drăgănescu și colab. acest caz de polioencefalită hemoragică primară este apropiat de cazurile studiate de Margulis și colab. (1940; 1947), Șamovskaia (1960) etc. (procesele inflamatorii și leziunile hemoragice, predominând în substanța albă a emisferelor), însă este net diferit de leucoencefalita hemoragică descrisă de Hurst (1944) și de encefalita hemoragică gripală.

Tratament. În puține cazuri la care s-a instituit terapia cu corticosteroizi, ACTH și substanțe deshidratante, combinate sau nu cu intervenția chirurgicală decompresivă, au fost notate unele rezultate, letalitatea fiind prevenită (Kristiansen și colab. 1956; Coxe și Luse, 1963; Litel și Ehni, 1971; Lamarche și colab., 1972).

Terapia cu imunosupresive este recomandată numai în cazurile la care diagnosticul este sigur (biopsie cerebrală).

Tratamentul simptomatic, antibioticele (cu precădere penicilina) și sulfamidele nu trebuie omise.

BIBLIOGRAFIE

- ADAMS R. D., CAMMERMEYER J., DENNY-BROWN D. — *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1949, 8, 1.
- BOGAERT L. van, RADERMECKER J., DEVOS J. — *Rev. neurol.*, 1955, 95, 3, 185.
- COXE W. S., LUSE S. A. — *J. Neurosurg.*, 1963, 20, 584.
- CRAWFORD T. — *J. clin. Path.*, 1954, 7, 1.
- JACOB H. — *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1950, 184, 522.
- DRĂGĂNESCU ST., OLTEANU I., IONESCU RASVAN, TOFAN N. — *Stud. Cercet. Fiziol. Neurol.*, 1954, 4, 3—4, 389.
- DRĂGĂNESCU ST., OLTEANU I., MARCOVICI GR. — *Stud. Cercet. Neurol.*, 1957, 2, 4, 489.
- DRĂGĂNESCU ST., ȘEITAN I., PUȘCARIU V., VOINESCU S. — *Stud. Cercet. Neurol.*, 1961, 6, 4, 513.
- FOWLER M., FRENCH E. L. — *Med. J. Aust.*, 1949, 36, 267.
- GARCIN R., LAPRESLE J., GUERRA SANTIAGO R. — *Rev. neurol.*, 1960, 103, 79.
- GIEDION A. — *Schweiz. Z. Allg. Path.*, 1952 15, 234; *Z. Neurol.*, 1973, 204, 43.
- GOSZTONYI G. — *Path. Bact.*, 1930, 33, 453.
- GREENFIELD J. G. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 1943, 36, 391.
- GREENFIELD J. G. — *Brain*, 1950, 73, 141.
- HARADA K. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1966, 188, 142.
- HENSON R. A., RUSSELL D. S. — *J. Path. Bact.*, 1942, 54, 227.
- HURST E. W. — *Med. J. Aust.*, 1941, 28, 1.
- HURST E. W. — *Med. J. Aust.*, 1944, 2, 1.
- KÖRNYEY ST. — *Neurol. Psychiat.*, 1952, 20, 1.

- KREINDLER A., STROESCU G., MARCOVICI G. — *Stud. Cercet. Neurol.*, 1950, 1, 243.
- KRISTIANSEN K., HARKMARK W., COHEN M. M. — *Neurology (Minneap.)*, 1956, 6, 503.
- LAMARCHE J. B., BEHAN P. O., SEGARRA J. N., FELDMAN R. G. — *Acta neuropath. (Berl.)*, 1972, 22, 79.
- LANDER H. — *J. Path. Bact.*, 1955, 70, 157.
- LEICHTENSTERN O. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1892, 18, 39.
- LITEL G., EHNI G. — *J. Neurosurg.*, 1971, 33, 445.
- LITVAK L. B. — *Nevropat. i Psikhiat.*, (Mosk.), 1946, 2.
- MAC ARDLE J., BOGAERT L. VAN, LHERMITTE F. — *Rev. neurol.*, 1949, 81, 709.
- MARGULIS M. S., SOLOVIEV B. G., ȘUBLADZE A. K. — *Acad. Med. Nauk S.S.S.R.*, 1947; *Zh. Mikrobiol. (Mosk.)*, 1946, 3, 62.
- MARTINS A. N., KEMPE L. G., HAYES G. J. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1964, 27, 493.
- ONO I., BETSUYAKU T., MORITA M., ANZAI T. și colab. — *Sapporo med. J.*, 1961, 19, 253.
- OSINTEVA T. S. — *Nevropat i Psikhiat. (Mosk.)*, 1946, 2.
- RUSSELL D. S. — *Brain*, 1955, 78, 369; 1954, 4, 217.
- ȘAMOVSKAIA E. Z. — *J. Nevropat. Psikhiat.*, 1960, 3, 280.
- SCHMIDT M. B. — *Beitr. path. Anat.*, 1905, 7, 419.
- SEITELBERGER F., JELINGER K. — *Wien. Z. Nervenheilk.*, 1958, 1—4, 262.
- SHALLARD B., LATHAM O. — *Med. J. Aust.*, 1945, 32, 145.
- SOUTHCOTT R. V., FOWLER M. — *Med. J. Aust.*, 1954, 2, 65.
- STRÜMPPELL A. — *Arch. klin. Med.*, 1891, 47, 53.
- TARNOWSKA-DZIDUSZKO E., WALD I., DOBOSZ J. — *Neuropat. pol.*, 1965, suppl., II Internat. Colloquium on Encephalitides, Varșovia, 1965, Proc. partea a II-a, p. 632.

3.10.7. MENINGITA MOLLARET

În 1944, Mollaret semnalează existența unui tip distinct de meningită denumită meningita aseptică recurentă benignă, caracterizată prin puseuri recurente de febră (fiecare puseu durează câteva zile, este însoțit de mialgii generalizate și separat prin perioade de săptămîni sau luni în care simptomatologia este absentă), prin fenomene meningiene (cefalee, greață, vărsături, redoarea cefei, semnele Kernig și Brudzinski) și prin prezența unei pleiocitoze lichidiene, constituită din leucocite, limfocite și celule endoteliale. Este o boală benignă și nu lasă semne reziduale.

După descrierea a 4 cazuri de meningită aseptică recurentă benignă de către Mollaret (1944 a; 1944 b, 1945, 1949 b), numeroși alți autori¹ aduc alte noi cazuri sigure de atare meningită.

Epidemiologie. Este o boală sporadică, neepidemică, limitată la partea de vest a Europei (Bruyn și Straathof, 1961); ea a fost însă semnalată în S.U.A. (Hermans și colab., 1972), Israel (Klaus și Mayer, 1967), Iugoslavia (Lesnicar, 1962), România (Franché și colab., 1967; Drăgănescu, 1958; Bulandra și Purice, 1977), Finlanda (Iivanainen, 1973; Haynes și colab., 1976).

¹ Calvo Melendro (1943, 1947, 1949); Marquézy (1945); Sinagra și Maglione (1950); Georg (1952); Mollaret și Tournier (1952); Aron și Neel (1956); Planques și Collorub (1956); Bruyn și Straathof (1961), Bruyn și colab. (1962); Lesnicar (1962), (1966); Van Londen și Van der Zalm (1964); Franché și colab. (1967); Klaus și Mayer (1967); Nordbring și Gertzen (1971), Hermans și colab. (1972); Iivanainen (1973), Haynes și colab. (1976).

Etiologie. Etiologia nu este încă stabilită. Inițial s-a emis, chiar de către Mollaret, supoziția unei etiologii alergice, pentru ca apoi tot Mollaret să pună problema unei etiologii virale. Cu excepția unui caz al lui Mollaret și a celui adus de Drăgănescu (1958), în care a fost posibilă izolarea unui virus, în celelalte cazuri, publicate de diverșii autori, nu s-a putut izola nici un virus, așa încât au fost emise diverse alte ipoteze asupra etiologiei acestei meningite, pe care Bruyn și colab. (1962) și Hermans și colab. (1972) preferă s-o descrie ca o „entitate separată“.

Unii autori sugerează o asemănare a ei cu febra mediteraneană familială sau cu poliserozita recurentă (Calvo Melendro, 1975); alții însă sugerează relația posibilă cu meningouveitele (boala Behçet, sindromul Harada și Vogt-Koyanagy) (Cowper, 1951; Pennell, 1951; Silfverskiöld, 1951; Cordes, 1955; Mavioglu, 1958; Reed, 1960; Johnson, 1963; Pattison, 1965; Wildbrandt și Hackenberg, 1967; Massot și colab., 1974), iar alții pun ipoteza relației sale cu un traumatism anterior (un focar infecțios parameningian ocult, care poate produce o meningită aseptică recidivantă) (Harmans și colab., 1972).

Faptul că s-a observat apariția în timpul puseului febril de meningită Mollaret a unui vitiligo (boală autoimună) a pus problema unui proces autoimun în patogeniza acestei meningite, mai ales că vitiligo este deseori însoțit de unele boli autoimune (boală Addison, anemie pernicioasă, boli tiroidiene etc.).

Simptomatologie. Meningita aseptică recurentă benignă are un aspect clinic nespecific (febră care poate ajunge pînă la 40°C și dura 2—4 zile, dureri musculare difuze și de ceafă, greață, vărsături, redoarea cefei, semnele Kernig și Brudzinski).

Examenul neurologic nu relevă, în general, nimic deosebit; simptomele și semnele neurologice apar numai ocazional (și aceasta în cursul puseurilor febrile) și constau în crize comițiale majore, halucinații, comă, diplopie, pareză facială, anizocorie și Babinski bilateral.

LCR este clar, conține de la 200 pînă la mai multe sute de elemente/mm³, mai frecvent limfocite și foarte puține polinucleare și celule endoteliale mari (mononucleare cu membranele nucleară și citoplasmică neregulate și, uneori, discret diferențiate). Aceste celule endoteliale dispar rapid după primele două zile de boală. Proteinele sînt ușor crescute (70—100 mg/ml), glucoza este ușor scăzută, iar clorurile, în limite normale. Între puseuri, pleiocitoza este foarte ușor crescută.

Diagnostic diferențial. Se face cu toate celelalte meningite aseptice recurente (Giraud și Thévenard, 1955; Anderson, 1969; Gray și colab., 1969; Klemola și Lapinleimu, 1969; Klemola, 1970; Nakao și Miura, 1971), cu meningitele nevirale a căror cauză poate fi abcesul cerebral (Emile și colab., 1969), chistul hidatic cerebral (Feld și colab., 1955), chistul epidermoid (Roberts, 1958), cu meningitele nevirale al căror agent cauzal este necunoscut (sindroamele meningouveale) și cu meningitele limfocitare cronice benigne (Bagshawe și colab., 1957; Frick și Mayer, 1960; Wolf, 1970; Hopkins și Harvey, 1973; Den Hartog Jager, 1976).

Nu se pune problema diagnosticului diferențial cu meningitele bacteriene recurente.

Tratament. Meningita aseptică recurentă benignă nu are un tratament special; se vindecă spontan. Încercările de a preveni recidiva pu-

seurilor nu au dus la rezultate. Administrările intravenoasă a cocainei (Mollaret și Tournier, 1952) și intratecală a procainei (Mollaret) par a avea efect.

După Bruyn și Straathof (1961) și Hermans și colab. (1972) anti-histaminicele, antibioticele și corticosteroizii sînt ineficiente. Colchicina ar avea efect (Calvo Melendro, 1975; Gledhill și colab., 1975).

BIBLIOGRAFIE

- ANDERSON J. P. — *Brit. med. J.*, 1969, 4, 786.
 ARON E., NEEL J. L. — Ie Congr. Pathol. Infect., 1956, Lyon.
 BAGSHAW K. D., SMITH E. W., BENNETT I. L. — *J. Chron. Dis.*, 1957, 6, 120.
 BRUYN G. W., STRAATHOF L. J. A. — *Presse méd.*, 1961, 69, 1 741 și 1 785.
 BRUYN G. W., STRAATHOF L. J. A., RAYMAKERS G. M. J. — *Neurology (Minneapolis)*, 1962, 12, 745.
 BULANDRA R., PURICE S. — Com. U.S.S.M., Soc. Neurologie, 1977.
 CALVO MELENDRO J. — *Rev. clin. esp.*, 1943, 10, 125.
 CALVO MELENDRO J. — *Bol. Inst. pat. Med.*, 1947, 2, 45.
 CALVO MELENDRO J. — IVe Congr. Neurol. Intern. Paris, 1949, III, p. 227.
 CALVO MELENDRO J. — *Lancet*, 1975, ii 933.
 CORDES F. C. — *Amer. J. Ophthalm.*, 1955, 39, 499.
 COWPER A. R. — *Arch. Ophthalm. (Chic)*, 1951, 45, 367.
 DEN HARTOG JAGER W. A. — *Ned. T. Geneesk.*, 1976, 120, 45.
 DRĂGĂNESCU N. — *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1958, 9, 4, 439.
 EMILE J., DEGOS CL., SZÉKELY A. M. — *Rev. neurol.*, 1969, 121, 189.
 FELD M., BRUMPT L., CHAMBON M., FOURNIER M. — *Rev. neurol.*, 1955, 92, 297.
 FRANCHE M., BRAUNER E., CUCIUREANU G., BALTIEV A., PETROVANU I., GRIGORIU A. — *Presse méd.*, 1967, 75, 1839.
 FRICK E., MEYER J. E. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1960, 181, 46.
 GEORG J. — *Nord. Med.*, 1952, 47, 556.
 GIRAUD P., THÉVENARD A. — *Rev. neurol.*, 1955, 92, 232.
 GLEDHILL R. F., LEWIS P. D., MARSDEN C. D., RAKE M. O. — *Lancet*, 1975, ii 415.
 GRAY J. A., MOFFAT M. A. J., SANGSTER G. — *Scot. med. J.*, 1969, 14, 234.
 HAYNES B. F., WRIGHT R., MCCracken J. P. — *J. Amer. med. Ass.*, 1976, 256, 1 967.
 HERMANS P. E., GOLDSTEIN N. P., WELLMAN W. E. — *Amer. J. Med.*, 1972, 52, 128.
 HOPKINS A. P., HARVEY P. K. P. — *J. neurol. Sci.*, 1973, 18, 443.
 IIVANAINEN M. — *Acta neurol. scand.*, 1973, 49, 133.
 JOHNSON W. C. — *Arch. Derm. Syph. (Chic.)*, 1963, 88, 146.
 KLAUS M., MAYER K. — *Psychiat. Neurol. (Basel)*, 1967, 154, 118.
 KLEMOLA E. — *Brit. med. J.*, 1970, 1, 564.
 KLEMOLA E., LAPINLEIMU K. — *Brit. med. J.*, 1964, 3, 1 087.
 LESNICAR J. — *Med. Klin.*, 1962, 57, 1 405.
 LESNICAR J. — *Presse méd.*, 1966, 74, 439.
 MARQUÉZY R. A. — *Bull. Soc. Méd. Paris*, 1945, 61, 325.
 MASSOT C., MICOUD M., CADOZ M., MOUILLON M., MORIN M., AUGUS-
 SEAU M. — *Lyon méd.*, 1974, 232, 279.
 MAVIOGLU H. — *Missouri Med.*, 1958, 55, 1 209.
 MOLLARET P. — *Bull. Soc. Méd. Paris*, 1944 a, 60, 121.
 MOLLARET P. — *Presse méd.*, 1944 b, 52, 210.
 MOLLARET P. — *Rev. neurol.*, 1944 c, 76, 57.
 MOLLARET P. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1945, 71, 1.
 MOLLARET P. — IVe Congr. Neurol. Int. Paris, 1949 b, 3, 227.
 MOLLARET P., TOURNIER P. — *Bull. Soc. Méd. Paris*, 1952, 68, 743.
 NAKAO T., MIURA R. — *Pediatrics*, 1971, 47, 773.
 NORDBRING F., GERTZEN O. — *Scand. J. infect. Dis.*, 1971, 3, 75.

- PATTISON E. M. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1965, 12, 197.
 PENNEL W. H. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1951, 66, 728.
 PLANQUES L., COLLOMB H. — *Méd. trop. (Marseille)*, 1956, 16, 299.
 REED H. — *Wld. Neurol.*, 1960, 1, 173.
 ROBERTS A. P. — *Arch. Dis. Childh.*, 1958, 33, 222.
 SILFVERSKIOLD B. P. — *Acta psychiat. scand.*, 1951, 26, 443.
 SINAGRA S., MAGLIONE B. — *Progr. med. (Napoli)*, 1950, 6, 570.
 VAN LONDEN J., VAN DER ZALM H. — *Ned. T. Geneesk.*, 1964, 108, 215.
 WILBRANDT D., HACKENBERG P. — *Nervenarzt.*, 1967, 38, 419.
 WOLF G. — *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1970, 38, 221.

3.10.8. CORIOMENINGITA LIMFOCITARĂ

Coriomeningita limfocitară este o infecție virotică endemică la șoarece și alte animale mici, care, în anumite situații, poate fi transmisă și la om. Denumirea de coriomeningită limfocitară derivă de la aspectul lezional (infiltrație limfocitară a meningelui și a plexurilor coroidale) indus de virus la animalele de experiență (Armstrong și Lillie, 1934).

Virusul coriomeningitei limfocitare a fost descoperit, în 1934, de Armstrong și Lillie în încercările lor de a izola virusul encefalitei de St. Louis din materialul necropsic prelevat de la un bolnav considerat ca având o atare encefalită, prin inoculări la maimuță și la șoarece. În 1935, Traub izolează același virus de la șoarecele Swiss adult și notează că virusul este prezent la rozătoare, și în special la șoarece, care sînt totodată vectori și rezervor de virus (Traub, 1936); în cercetările lor, Lépine și Sautter (1937) constată că șoarecii din Institutul „Pasteur” erau purtători ai acestui virus. Findlay și colab. (1936) găsesc virusul atît la șoarece, cît și în două cazuri umane cu fenomene meningiene și paralitice, iar Scott și Rivers (1936) îl izolează din LCR a două cazuri cu meningită aseptică. Izolări de virus au fost obținute ulterior de Mesrobianu și Badenski (1948), Derevici și colab. (1950), Ciumakov (1950), Scheid și Jochheim (1956) etc., de la cazuri cu meningită aseptică.

Epidemiologie. Din datele aduse de Armstrong (1940—41), Farmer și Janeway (1942), Lehmann-Grube (1971) și cele cu ocazia Simpozionului asupra virusurilor (1975), coriomeningita limfocitară este destul de răspîndită în Europa, America și Asia. După Armstrong (1940—1941) o proporție de 11% din populația S.U.A. prezintă anticorpi neutralizanți față de virusul coriomeningitei limfocitare.

Sînt afectate persoanele între 15 și 40 de ani, însă au fost descrise infecții cu virusul coriomeningitic și *in utero*¹ sau la persoane peste 70 de ani; nu se cunoaște o susceptibilitate mai mare sau mai mică în ceea ce privește sexul, rasele sau grupele etnice.

Simptomatologie. Boala apare la om, în special în anotimpul rece (iarna și primăvara) și are un caracter familial și sporadic.

¹ Unii autori (Ackermann și colab., 1974; Sheinbergas, 1975) semnalează existența la copil a hidrocefaliei ca o consecință a infecției prenatale cu virusul coriomeningitei limfocitare (contactul mamei cu hamsterii infectați). Biggar și colab. (1975) și Walter și colab. (1976) aduc un caz cu avort și, respectiv, un altul cu sfîrșit letal intrauterin în urma contaminării mamei cu virusul coriomeningitic. De asemenea, Komrower și colab. (1955) și Ackermann și colab. (1972) citează cazuri de anomalii la nou-născuți din mame infectate cu virusul coriomeningitei limfocitare.

Ea poate lua forma unei infecții inaparente sau sublinice, gripale, a unei meningite aseptice, meningoencefalite, mielite sau encefalomielite.

Forma inaparentă sau subclinică, cit și cea asemănătoare infecției gripale¹ a fost semnalată la circa 10—15% din persoanele care vin în contact cu virusul coriomeningitei limfocitare (infecția de laborator²).

Forma meningiană este precedată uneori de o stare „gripală” care durează de la câteva zile până la 3 săptămîni. De obicei sindromul meningian apare după 1—2 zile de febră. Din punct de vedere clinic, forma meningiană este asemănătoare celorlalte meningite aseptice (febră, cefalee, vomă, iritabilitate, letargie și redoarea cefei); LCR este hipertensiv și prezintă o pleiocitoză marcantă (300—3 000 de elemente/mm³), predominant (90%) cu mononucleare.

Forma meningoencefalitică a fost descrisă de Findlay și colab. (1936). După o fază pseudogripală cu semne meningiene apar o stare confuzională, halucinații, edem papilar bilateral, slăbiciune generală (în brațe, în musculatura feței) și paralizii; Farmer și Janeway (1942), Baird și Rivers (1938) Lépine și colab. (1937) și Howard (1940) semnalează chiar fenomene cerebeloase, piramidale, extrapiramidale, dificultăți în echilibru și, uneori, tulburări senzoriale.

În forma meningoencefalitică au fost notate cazuri letale.

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial etiologic de laborator se face cu toate virusurile care determină meningite aseptice sau meningoencefalite.

Morfopatologie. Există foarte puține studii de morfopatologie la om, și aceasta datorită benignității bolii. Din datele existente, leziunile la om sînt identice cu cele ale animalelor cu boală experimentală (leziuni de meningoencefalită cu predominanța procesului inflamator limfocitar în meninge și în plexurile coroide, necroză în ficat, plămîn, rinichi și suprarenală).

Patogeneza. În patogeneza coriomeningitei limfocitare s-a presupus intervenția a două mecanisme imune. Oldstone și Lampert (1974), Oldstone (1975) și Oldstone și Dixon (1969) consideră că unul dintre aceste mecanisme are loc în lichidele tisulare; ia naștere un complex imun antigen-anticorp-complement, care apoi trece în circulație și se depune în țesuturile care conțin membrană bazală limitantă, determinînd afectarea glomerulilor renali, arterelor și plexurilor coroide. Acest complex imun apare apoi în lichidele articulare, uvee și capilarele mici ale pielii³. Cole și colab. (1972), Gilden și colab. (1972), Doherty și Zinkernagel (1974)

¹ Febră, cu sau fără fenomene catarale, însoțită de mialgii, artralгии, curbatură, dureri retroorbitare, fotofobie, anorexie și greață; uneori, s-au semnalat rashul, parotidita și orhita (Lewin și Utz, 1961). De obicei meningita este absentă (Baum și colab., 1966; Vanzee și colab., 1975). Unii autori au semnalat însă cazuri letale.

² Persoane care manevrează hamsterii (în laborator sau în familiile care dețin aceste animale). Hinman și colab. (1975) citează cazuri de infecție cu virus coriomeningitic la persoane venite în contact cu hamsterii cu tumori și cu infecții oculute cu acest virus. Se pare că hamsterii sînt infectați cu virusul coriomeningitei limfocitare.

³ Rashul și leziunile capilare din coriomeningita limfocitară fiind determinate de acest complex imun.

consideră că în patogeniza coriomeningitei limfocitare intervine un al doilea mecanism, mediat de limfocitele sensibilizate¹.

Tratament. Este similar cu al celorlalte meningoencefalite virale.

BIBLIOGRAFIE

- ACKERMANN R., KÖRVER G., TURSS R., WÖNNE R., HOCHGESAND P. — *Dtsch. med. wscr.*, 1974, 99, 629.
- ACKERMANN R., STILLE W., BLUMENTHAL W., HELM E. B., KELLER K., BALDUS O. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1972, 97, 1725.
- ARMSTRONG C. — *Harvey Lectures*, 1940—1941, 39.
- ARMSTRONG C., LILLIE R. D. — *Publ. Hlth. Rep.*, 1934, 49, 1 019.
- BAIRD R. D., RIVERS T. M. — *Amer. J. Publ. Hlth*, 1938, 28, 47.
- BAUM S. G., LEWIS A. M. Jr., ROWE W. P., HUEBNER R. J. — *New Engl. J. Med.*, 1966, 274, 934.
- BIGGAR R. J., WOODALL J. P., WALTER P. D., HAUGHIE G. E. — *J. Amer. med. Ass.*, 1975, 232, 494.
- COLE G. A., NATHANSON N., PRENDERGAST R. A. — *Nature (Lond.)*, 1972, 238, 335.
- DEREVICI ADELINA, VOICULESCU M., GRUIA MIGNON — *Stud. Cercet. Infra-microbiol.*, 1950, 1, 1, 105.
- DOHERTY P. C., ZINKERNAGEL R. M. — *Transplantation*, 1974, 19, 18.
- FARMER T. W., JANEWAY C. A. — *Medicine (Baltimore)*, 1942, 21, 1.
- FINDLAY G. M., ALCOCK N. S., STERN R. O. — *Lancet*, 1936, i, 650.
- GILDEN D. H., COLE G. A., NATHANSON N. — *J. exp. Med.*, 1972, 135, 874.
- HINMAN A. R., FRASER D. W., DOUGLAS R. G. Jr., BOWEN G. S., KRAUS A. L., WINKLER W. G., RHODES F. W. — *Amer. J. Epidem.*, 1975, 191, 103.
- HOWARD M. E. — *Yale J. Biol. Med.*, 1940, 13, 161.
- KOMROWER G. M., WILLIAMS B. L., STONES P. B. — *Lancet*, 1455, i, 697.
- LEHMANN-GRUBE F. — *Virology, Monographs nr. 10: Lymphocytic Choriomeningitis Virus*, Springer, New York, 1971.
- LÉPINE P., MOLLARET P., KREIS B. — *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 1937, 204, 1 846.
- LÉPINE P., SAUTTER V. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1936, 202, 1 624.
- LEWIN J. M., UTZ J. P. — *New Engl. J. Med.*, 1961, 265, 774.
- MESROBEANU I., BADENSKI G. — *Arch. Roum. Path.*, 1948, 15, 253.
- OLDSTONE M. B. A., DIXON F. J. — *J. exp. Med.*, 1969, 129, 483.
- OLDSTONE M. B. A., LAMPERT P. W. — *Immune Complex Disease in Chronic Virus Infection: Involvement of the Choroid Plexus*. În: „Advances in the Biosciences“, (ed. G. Raspe, S. Bernhard), vol. 12, Pergamon Press, 1974, p. 381.
- OLDSTONE M. B. A. — *Virus Neutralization and Virus Induced Immune Complex Disease: Virus-antibody Union Resulting in Immunoprotection or Immunologic Injury — Two Different Sides of the Same Coin*. În: „Progress in Medical Virology“, (ed. J. L. Melnick), vol. 19, S. Karger, Basel, 1975, p. 84.
- SCHEID W., JOCHHEIM A. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1956, 1, 70.
- SCOTT T. F. M., RIVERS T. M. — *J. exp. Med.*, 1936, 63, 397.
- SHEINBERGAS M. M. — *Acta virol.*, 1975, 19, 165.
- TRAUB E. — *Science*, 1935, 81, 298.
- TRAUB E. — *J. exp. Med.*, 1936, 64, 183.
- VANZEE B. E., DOUGLAS R. G. Jr., BETTS R. F., BAUMAN A. W., FRASER D. W., HINMAN A. R. — *Amer. J. Med.*, 1975, 58, 803.
- VIZEN E. M., FILIPOVICI A. N., SORINA K. F. — *Nevropat. i Psihiat.*, 1950, 19, 2.

¹ Probabil că în coriomeningita limfocitară o parte din limfocitele din meninge și din jurul vaselor sînt celule „T“ sensibilizate.

- WALTER P. D., HATTWICK M. A. W., LEWIS V. J. și colab. — *Clinical Human Lymphocytic Choriomeningitis, Report of 181 Cases Associated with Commercial Hamsters*, 1976.
- * * * — WHO Symposium on Arenaviruses, Atlanta, Georgia, 1975; *Bull. Wld Hlth Org.* 1975, 52, 381.

3.10.9. MENINGITA LIMFOCITARĂ CRONICĂ BENIGNĂ

Această formă de meningită, asupra căreia Hopkins și Harvey (1973) atrag atenția, este caracterizată prin pleiocitoză lichidiană persistentă (luni sau ani de zile), glicorahie scăzută și, uneori, prin paralizii de nervi cranieni, cu sau fără altă simptomatologie neurologică (parapareză spastică), iar morfopatologic, printr-un infiltrat cronic granulomatos similar cu cel din meningitele luetică, tuberculoasă sau sarcoidă (Frick și Meyer, 1960; Filipidis și Suchenwirth, 1969).

Simptomatologie. Boala începe prin cefalee occipitală, febră, greață, vărsături, stare generală proastă, depresiune și modificări ale personalității. Simptomatologia se menține săptămîni de zile, iar examenul LCR evidențiază o pleiocitoză limfocitară. Examenul oftalmologic arată un edem papilar și mici hemoragii peripapilare. Odată cu revenirea LCR la normal, în săptămîni sau ani de zile, simptomele clinice diminuează în intensitate. După o perioadă de remisiune care poate dura cîteva săptămîni, simptomatologia clinică re apare; ea se menține o perioadă mai scurtă de timp, deși în LCR persistă o limfocitoză moderată, care treptat revine la normal.

Electroencefalografic, se evidențiază o activitate mai lentă sau un exces de ritm de 5—6 Hz.

La examenul histopatologic al biopsiilor meningocerebrale se constată ușoară îngroșare și congestie a leptomeningelui, manșoane limfocitare și histiocitare în jurul vaselor mici, reducerea numerică a neuronilor corticali și degenerare neuronală; sînt prezente picături de grăsime în fagocitele din jurul vaselor.

Aspectul histopatologic, cît și EEG demonstrează că în atare cazuri este vorba mai degrabă de o meningoencefalită, decît de o meningită.

Unii autori (Foley, 1955; Hopkins și Harvey, 1973) vorbesc de existența formelor de „meningită cronică ușoară” și hipertensiune intracraniană benignă.

Diagnostic diferențial. Se face cu meningita carcinomatoasă (Bruno, 1969), în care sînt prezente celulele maligne în LCR, iar concentrația glucozei nu este totdeauna redusă. Benignitatea meningitei cronice exclude însă posibilitatea unei meningite carcinomatoase.

Un loc important în diagnosticul diferențial îl ocupă meningitele bacteriene și micotice (Hopkins și Harvey, 1973).

De asemenea, o meningită cu pleiocitoză de lungă durată poate fi determinată și de virusul coriomeningitic. Skogland și Baker (1939) evidențiază prezența anticorpilor serici față de acest virus la unul din cazurile lor la care pleiocitoza a durat aproximativ 9 luni de zile, iar Chang-Hsioh-Teh și colab. (1954) izolează virusul din LCR unui bolnav la care boala a durat peste 3 ani de zile.

Meningita endoteliocitocitară (meningita Mollaret), care are un debut acut, în interval de o oră instalându-se febra, cefaleea și fenomenele meningiene, prezintă un LCR opalescent cu limfocitoză foarte ridicată (până la 2 000 de elemente/mm³, jumătate dintre ele fiind limfocite și polimorfonuclare, iar restul celule endoteliale) și glicorahie normală. Boala durează aproximativ 4 zile, iar după o perioadă de vindecare aparentă, de câteva zile, săptămâni sau luni, apar noi episoade; între episoade LCR este normal.

Klemola și Lapinleimu (1964) și Anderson (1965) aduc cazuri de meningită repetată în care, prin izolarea virusului și prin datele serologice obținute, virusurile ECHO 7 și Coxsackie B₂ și B₅ au fost implicate în etiologia acestei meningite.

BIBLIOGRAFIE

- ANDERSON J. O. — *Brit. med. J.*, 1969, 4, 786.
 BRUNO F. — La carcinomatose méningée, Thèse, Université de Bordeaux, 1969.
 CHANG HSION-TEH, CH'IN FU-HSAI, WANG HUA CHENG — *China med. J.*, 1954, 72, 113.
 FILIPIDIS V., SUCHENWIRTH R. — *Med. Mschr.*, 1969, 23, 443.
 FOLEY J. — *Brain*, 1955, 78, 1.
 FRICH E., MEYER J. E. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1960, 181, 46.
 HOPKINS A. P., HARVEY P. K. P. — *J. Neurol. Sci.*, 1973, 18, 443.
 KLEMOLOLA E., LAPINLEIMU K. — *Brit. med. J.*, 1964, 1, 1 087.
 MOLLARET P. — *Ann. Inst. Past.*, 1945, 71, 1.
 MOLLARET P., CATEIGNE G. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1952, 68, 946.
 SKOGLAND J. E., BAKER A. B. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1939, 42, 507.

3.10.10. MENINGORADICULITA LIMFOCITARĂ (SINDROMUL BANNWARTH)

Bannwarth (1941; 1943; 1944) descrie „meningita limfocitară cronică cu sindrom clinic de nevralgie sau nevrită” ca o entitate patologică specifică¹. Cu mult timp înainte, alți autori (Garin și Bujadoux, 1933; Glavan, 1939) au adus cazuri similare, în ceea ce privește simptomatologia și etiologia lor.

Cazuri similare sindromului Bannwarth au fost apoi aduse de Gelbjerg-Hansen (1945), Zeltweger (1946), Dalsgaard-Nielsen și Kierkegaard (1948), Schield (1949 a), Schaltenbrand (1949; 1932; 1967), Koch

¹ Sindromul a fost descris ca: poliradiculonevrită atipică cu hiperalbuminorahie și pleiocitoză (Huisman, 1944; Bonduelle și colab., 1965; Orovcăneac, 1968), poliradiculonevrită primitivă cu pleiocitoză rahidiană (Boudin și colab., 1965), pareză facială periferică cu meningită limfocitară subacută-cronică Bannwarth (Keuth și Mennicken, 1966), meningoradiculită greșit denumită poliradiculonevrită atipică (Thiébaud și colab., 1966), polinevrită predominantă cu meningită limfocitară (Erbslöh, 1967), boală politopică a sistemului nervos periferic în meningita limfocitară, meningoradiculită limfoplasmocitară (Meyer-Rienecker, 1969), meningită limfocitară cronică în forma de polinevrită Bannwarth (Arnould și colab. 1970; Wolf, 1970), meningopolinevrită de căpușă — Garin-Boujadoux, Bannwarth (Hörstrup și Ackerman, 1973; 1975), meningită limfocitară cronică cu atingere politopică a sistemului nervos prin virus de căpușă (Wenig, 1975), radiculomielomeningită de căpușă (Müller și Schaltenbrand, 1975).

(1958), Hansen și Lennartz (1961), Mayer și Damerow (1964), Bammer și Schenk (1965), Geisler și Zopff (1966), Scholz (1967), iar unii autori (Gsell, 1947; Scheid, 1957; Davidenkova, 1961; Grinschyl, 1961, 1965; Pampus și colab., 1962; Cambier și colab., 1963; Glanzmann, 1964; Castaigne și colab., 1966; Tronside și Tobin, 1967; Isermann, 1968; Rancurel, 1969; Roggenkamp și colab., 1970) aduc date asupra etiopatogeniei sale.

În sindromul Bannwarth se disting două forme:

1. Meningită limfocitară cu nevralgii diverse.
2. Meningită limfocitară cu paralizie facială, uni- sau bilaterală, cu debut acut, fără alte simptome periferice sau de sistem nervos central.

Bannwarth separă și o a treia formă, denumită meningită limfocitară cronică cu simptome cerebrale, diferită de meningita aseptică benignă descrisă de Wallgren (1923).

Epidemiologie. Boala apare la toate vîrstele, însă are predilecție pentru persoanele cu vîrstă cuprinsă între 20 și 70 de ani. Este mai frecventă la bărbați. Cazurile cele mai numeroase au fost semnalate în Europa Centrală. Este o boală sezonieră (iunie—septembrie).

Simptomatologie. Boala este totdeauna precedată de o perioadă prodromală care durează cîteva luni, timp în care bolnavul acuză dureri „reumatice” migratorii; uneori această perioadă trece neobservată, debutul fiind acut.

Datele anamnestice relevă deseori înțepătura unui artropod¹ (*Ixodes ricinus*), urmată de un eritem migrator, nevralgii sau dureri radiculare violente, paralizie facială periferică și reacție meningiană limfocitară.

Debutul manifestărilor neurologice, acut sau subacut, este precedat de dureri migratorii de intensitate mare, localizate în zone limitate ale trunchiului și în partea proximală a extremităților; ele pot fi asociate cu parestezii.

Paraliziile de nervi periferici, uneori concomitente fenomenelor radiculare, sînt caracteristice sindromului Bannwarth, paralizia facială periferică, uni- sau bilaterală fiind însă simptomul cel mai comun; concomitent cu pareza facială sau izolat pot fi afectați nervii trigemen și mai rar nervii glosofaringian, vag și hipoglos.

Examenul neurologic evidențiază o abolire sau diminuare a reflexelor osteotendinoase, reducerea tonusului muscular, iar electromiografic, leziuni de neuron motor periferic.

Paresteziile, hiperesteziile și hiperalgiile sînt mai puțin comune și se remit complet în cîteva săptămîni.

Deși bolnavii nu prezintă în mod obișnuit semne clinice de meningită², în LCR se constată o pleiocitoză limfocitară (100—600 de elemente/mm³), care se menține crescută în primele 2—3 săptămîni de boală, după care scade, pentru ca la 6 săptămîni LCR să devină normal. Există o corelație între simptomatologia clinică și descreșterea numărului de elemente în LCR.

¹ Aceasta a pus problema etiologiei infecțioase a sindromului Bannwarth (Schaltenbrand, 1962, 1967; Bammer și Schenk, 1965; Erbslöh și Kohlmeyer, 1968; Rancurel, 1969; Arnould și colab., 1970; Wenig, 1975).

² Unii autori (Schaltenbrand, 1962, 1967; Bammer și Schenk, 1965; Erbslöh și Kohlmeyer, 1968; Rancurel, 1969; Arnould și colab., 1970; Wenig, 1975) semnalează forme trecătoare și poliradiculonevrită sau asocierea cu o reacție mielitică sau encefalitică.

Citograma LCR evidențiază prezența celulelor limfocitare și plasmocitare (9—25%). În primele 2—3 săptămâni de boală proteinele sînt crescute (90—200 mg%); ele scad treptat, însă valorile nu ajung la normal în 4—6 săptămâni de boală. În mod obișnuit există o creștere a globulinei în LCR.

Forme clinice. Pe baza simptomatologiei clinice, meningoradiculita limfocitară se prezintă sub 3 forme:

a) prima formă, în care intră cazurile cu pareză facială periferică uni- sau bilaterală;

b) cea de-a doua formă, în care intră cazurile cu dureri radiculare ale trunchiului și extremităților: uneori, pe lângă acest sindrom dureros radicular, apar deficite motorii simetrice proximale;

c) cea de-a treia formă, în care intră cazurile cu pareză facială periferică sau și de alți nervi, asociată cu fenomene radiculare.

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial se face cu toate meningitele aseptice determinate de virusurile poliomielitice, *Coxsackie*, *ECHO*, *Arbo* și *herpes*, cu *oreillon*-ul, rujeola, varicela și coriomeningita limfocitară, cît și cu meningitele para- și postinfecțioase. Nu trebuie omis diagnosticul diferențial cu alte meningite limfocitare (meningita tuberculoasă, luetică, atingerea meningelor în sarcoidoză, tularemie, bruceleză, leptospiroză și rickettsioze și chiar în leucemia limfatică și limfosarcom). Metodele de identificare directă sau serologică a agentului patogen sînt absolut indicate pentru stabilirea diagnosticului.

Diagnosticul diferențial al sindromului dureros nevritic și radicular se face cu reumatismul vertebral, cu metastazele vertebrale și cu polinevritele. Examenul LCR stabilește diagnosticul de meningoradiculită limfocitară.

Paralizia facială periferică din sindromul Bannwarth trebuie diferențiată de parezele faciale „idiopatică”, otogenă, traumatică etc., din cadrul sindromului Guillain-Barré, din meningitele bazale.

În cazul paralizii extremităților se impune diagnosticul diferențial cu o polinevrită sau polineuropatie (Bodechtel, 1974).

Prognostic. Meningoradiculita limfocitară are în general o evoluție benignă. În 4—6 săptămâni și ocazional în peste 3 luni de zile, majoritatea bolnavilor se vindecă. Extrem de rar au fost notate cazuri de boală prelungită sau chiar recidive.

Etiologie. Este încă neprecizată etiologia bolii. Pe lângă ipoteza unei etiologii reumatice (Bannwarth, 1941; 1944) și a unei reacții alergic-infecțioase (Pette și Kalm, 1942, 1953), s-a pus în discuție ipoteza etiologiei virale a acestui sindrom.

Cei mai mulți autori (Davidenkova, 1961; Grinschgl, 1961; 1965; Schaltenbrand, 1962; 1967; Bammer și Schenk, 1965; Erbslök și Kohlmeier, 1968; Rancurel, 1969; Arnould și colab., 1970; Wolf, 1970; Höstrup și Ackermann, 1973; Wenig, 1975; Müller și Schaltenbrand, 1975), bazați pe rezultate serologice, consideră boala ca fiind determinată de arbovirusuri transmise prin căpușă.

Alții socotesc enterovirusurile ca fiind agenții etiologici ai sindromului Bannwarth (Koch, 1958; Hansen și Lennartz, 1961; Kenth și Mennicken, 1966; Scholtz, 1967; Roggenkamp și colab., 1970).

Nu au fost însă omise nici virusurile din grupul *herpes* (Gütschow, 1962; Pampus și colab., 1962; Erbslöh și Kholmeyer, 1968; Ironside și Tobin, 1967).

Rămâne de verificat căruia sau cărora dintre aceste virusuri le revine rol în etiologia acestui sindrom.

Tratament. În faza acută dureroasă a bolii tratamentul este simptomatic. După Bammer și Schenk (1965) și Wenig (1975), durerile nevritice de durată mai lungă răspund favorabil la corticoterapie.

Administrarea corticosteroizilor trebuie însă făcută cu prudență; terapia imunosupresivă în doze mari scade rezistența bolnavului, mai ales în producerea de interferon, și aceasta în special în primele 6—10 zile de la debutul simptomelor clinice.

În cazul apariției concomitente a unei boli bacteriene sînt recomandate antibioticele.

Parezele periferice și atrofiile musculare au aceeași terapie, ca și paralizările de nervi periferici.

BIBLIOGRAFIE

- ARNOULD G., CUNY G., WEBER M., PENIN F., ANDRÉ J. M., CAGNIART M. J. — *Ann. Méd. Nancy*, 1970, 9, 629.
- BAMMER H., SCHENK K. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1965, 187, 25.
- BANNWARHT A. — *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1941, 113, 284.
- BANNWARTH A. — *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1943, 115, 566.
- BANNWARTH A. — *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1944, 117, 161 și 682.
- BODECHTEL G. — *Erkrankungen des peripheren Nervensystems*. În: „Differential-diagnose neurologischer Krankheitsbilder“, (ed. G. Bodechtel), ed. a III-a, G. Thieme, Stuttgart, 1974, p. 1.
- BONDUELLE M., BOUYGUES P., BAURAND-MOREAU — *Rev. neurol.*, 1965, 112, 385 și 400.
- BOUDIN G., LABET R., AMSILI J. — *Rev. neurol.*, 1965, 112, 396.
- CAMBIER J., MASSON M., PLAINFOSSE M. — *Presse méd.*, 1963, 71, 410.
- CASTAIGNE P., BRUNET P., NOUAILHAT F. — *Rev. neurol.*, 1966, 115, 849.
- DALSGAARD-NIELSEN T., KIERKEGAARD A. — *Acta allerg. (Kbh.)*, 1948, 1, 388.
- DAWIDENKOWA E. F. — *Klinische Eigenarten der Zweiwelligen virus Meningoenzephalitis*. În: „Zeckenenzephalitis in Europa“, (ed. H. Libiková), Akademie Verlag, Berlin, 1961, p. 181.
- ERBSLÖH F. — *Ib. Psychiat. Neurol.*, 1967, 13.
- ERBSLÖH F., KOHLMAYER K. — *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 1968, 36, 321.
- GARIN CH., BUJADOUX L. — *J. Méd. Lyon*, 1922, 3, 765.
- GEISLER E., ZOPFF G. — *Münch. med. Wschr.*, 1966, 108, 237.
- GELBJERG-HANSEN G. — *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)* 1945, 25, 458.
- GLANZMANN H. — *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.*, 1964, 93, 275.
- GLAVAN I. — *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1939, 164, 699.
- GRINSCHGL G. — *Konfrontation Klinischer Erfahrungen und therapeutischer Methoden bei der zeckenenzephalitis*. În: „Leckenenzephalitis in Europa“, (ed. H. Libiková), Akademie Verlag, Berlin, 1961, p. 177.
- GRINSCHGL G. — *Med. Klin.*, 1965, 60, 366.
- GSELL O. — *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 1947, 59, 135.
- GÜTSCHOW E. — *Nervenartz.*, 1962, 33, 538.
- HANSEN J., LENNARTZ H. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1961, 182, 185.
- HITZSCHKE B., MEYER-RIENECKER H. — *Psychiat. Neurol. med. Psychol.*, 1969, 21, 135.
- HÖRSTRUP P., ACKERMANN R. — *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1973, 41, 583.
- HÖRSTRUP P., ACKERMANN R. — *Beobachtungen zum Klinischen Bild der durch Zecken übertragenen Meningopolyneuritis (Garin, Bujadoux, Bannwarth)*. În:

- „Arboviruserkrankungen des Nervensystems in Europa“, (ed. W. K. Müller, G. Schaltenbrand), G. Thieme, Stuttgart, 1975, p. 214, 45.
- HUISMAN G. — *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1944, 117, 443.
- IRONSIDE A. G., TOBIN J. O'N. — *Lancet*, 1967, ii, 615.
- ISERMANN H. — *Med. Welt. N.F.*, 1968, 20, 1 523.
- KEUTH U., MENNICKEN U. — *Z. Kinderheilk.*, 1966, 97, 49.
- KOCH F. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1958, 83, 2 073.
- MAYER H., DAMEROW R. — *Arch. Kinderheilk.*, 1964, 171, 41.
- MÜLLER W. K., SCHALTENBRAND G. — *Arboviruserkrankungen des Nervensystems in Europa*. G. Thieme, Stuttgart, 1975.
- OROVČANEC K. — *Rev. neurol.*, 1968, 118, 270.
- PAMPUS I., WAHLE H., JATHO K., SCHLOTHANE R. — *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1962, 30, 506.
- RANCUREL G. — *Concours méd.*, 1969, 91, 8 876.
- ROGGENKAMP K., LINZENMEIER G., KUWERT E. — *Med. Klin.* 1970, 65, 711.
- SCHALTENBRAND G. — *Nervenarzt.*, 1949, 20, 433.
- SCHALTENBRAND G. — *Münch. med. Wschr.*, 1962, 104, 829.
- SCHALTENBRAND G. — *Vehr. dtsch. Ges. inn. Med.*, 1967, 72, 975.
- SCHEID W. — *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1957, 25, 73.
- SCHEID W. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1949 a, 74, 898.
- SCHOLTZ V. — *Psychiat. Neurol. (Basel)*, 1962, 154, 319.
- THIEBAUT F., ROHMER F., COLLARD M. — *Rev. neurol.*, 1966, 115, 1 070.
- WALLGREN A. — *Upsala Läk.-Fören. Förh.*, 1923, 28, 341.
- WENIG CH. — *Psychiat. Neurol. med. Psychol.*, 1975, 27, 592.
- WOLF G. — *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1970, 38, 221.
- ZELLWEGER H. — *Helv. paediat. Acta*, 1946, 1, 417.

3.11. MICOZELE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Infecțiile fungice ale sistemului nervos central au devenit mai frecvente și mai bine cunoscute în ultimele decenii, fiind semnalate și în țara noastră (A. Mureșan, A. Mareș și colab.). Această creștere a incidenței a evoluat paralel cu cea a utilizării antibioticelor, corticosteroizilor și citostaticelor.

Fungii care pot provoca infecții la om sînt clasificați în patogeni și oportuniști (Rippon, 1978).

Infecția umană este produsă prin inoculare directă fără vector, fiind întâlnită — în forme mai grave — în special la cei cu deprimare a imunității.

Leziunile nervoase sînt considerate a fi întotdeauna secundare (Trelles, 1978).

Existența unei infecții fungice este, în general, sugerată de următoarele situații, în prezența unui sindrom neurologic meningian, meningoencefalic sau de focar:

1. Infecții fungice ale altor structuri:
 - a) sinusuri ale feței, orbită
 - b) plămîni
 - c) tegumente.
2. Infecție cu fungi în antecedente.
3. Boli primitive ale imunității.
4. Deficite iatrogene ale imunității.
5. Afecțiuni cronice, debilitante:
 - leucemii
 - limfoame

- boală Hodgkin
 - neoplazii
 - diabet zaharat
 - sindroame de malabsorbție
 - boli renale cronice etc.
6. Transfuzii de sânge.
 7. Chirurgie pe cord deschis și transplante de organe.
 8. Perfuzii intravenoase repetate.
 9. Puncții subarahnoidiene repetate.

Printre cele mai frecvente micoze ale SNC figurează criptococoză, cu sute de cazuri cunoscute, actinomicoză, blastomicoză nord-americană (boala Gilchrist). Alte micoze afectează excepțional nevraxul, fiind cunoscute numai câteva cazuri, așa cum sînt *alternariasis*, *allescheriosis* etc. (Fetter și Klintworth, 1978).

3.11.1. MUCORMICOZA (PHYCOMICOZA)

Boala este produsă de un fung din clasa *Phycomycetae*, în 90% din cazuri din familia *Mucoraceae*, din care fac parte genurile *Mucor*, *Rhizopus* și *Absidia*.

Mucormicoza a înregistrat o ascensiune a frecvenței în ultimele decenii, odată cu creșterea utilizării antibioticelor, corticosteroizilor și imunodepresoarelor, apărînd ca o „boală a bolilor” (Dhermy, 1978).

Etiologie. Sînt fungi saprofiți, care contaminatează de exemplu fructele și pîinea și sînt frecvent contaminanți de laborator.

Patogenicitatea lor este evidentă în condiții de modificare a țesuturilor (acidoză) sau în granulocitopenie.

Acidoza și hiperglicemia le stimulează creșterea.

Avînd o ceto-reductază activă, cresc cetonemia, ceea ce inhibă funcțional leucocitele. Acidoza apare astfel ca un factor predispozant deosebit în diabet, ca și în acidozele renale tubulare sau prin alte mecanisme.

Infecția survine prin inhalatie, boala apărînd numai la cei predispuși.

Simptomatologie. În forma tipică, boala poate apărea la orice vîrstă, fiind definită ca o boală rino-orbito-cerebrală unilaterală.

Stereotipia evoluției este semnificativă pentru diagnostic (Stefani și Mehraien, 1976).

Stadiul nazal se manifestă prin rinoree și epistaxis, de regulă la un bolnav debil, frecvent cu acidoză diabetică, sau/și sub corticoterapie sau imunodepresoare. Rinoreea este purulent-sanguinolentă, fetidă.

La rinoscopie, mucoasa nazală este ischemiată, de aspect cenușiu-alb, cu zone de gangrenă și necroze pe cornete, eventual perforație a septului. Din leziuni se poate identifica fungul.

Infecția se extinde la sinusurile paranazale, apărînd semne de sinuzită omolaterală, cu opacifierea radiografică a sinusurilor.

Stadiul orbital. Dacă stadiul nazal nu este sesizat, debutul aparent se face prin simptomatologie orbitală. Aspectul este de celulită

orbitară acută, unilaterală. Bolnavul are hemicranie, dureri orbitare și ale bazei nasului. Obiectiv, se instalează rapid proptoză, chemozis, edem al pleoapelor, oftalmoplegie totală cu areflexie a pupilei, anestezie oftalmică cu abolirea reflexului cornean, amauroză — deci un sindrom de apex orbital.

Caracteristică ar fi echimoza părții interne a pleoapei superioare și pe partea adiacentă a nasului, care devine repede gangrenoasă.

La examenul oftalmoscopic apar obliterarea arterei centrale a retinei, congestie venoasă, pseudopapilită, atrofie optică.

Stadiul de invadare cerebrală. Celulita orbitară este urmată aproape de regulă de invadarea meningoencefalică. Simptomatologia este de afectare acută a encefalului, uneori cu semne locale, dintre care importantă pentru sugerarea difuzării la baza creierului este paralizia facială periferică. Controlateral pot apărea semne piramidale (hemiplegie).

Bolnavul este apatic, somnolent, evoluând destul de repede spre comă. Semnele meningiene sînt reduse.

Difuzarea infecției se face în mod deosebit pe cale vasculară prin tromboza arterei oftalmice și apoi a carotidei interne, ca și prin invazia *laminei cribrosa* sau prin plafonul orbitei.

Evoluția este gravă, peste 80% din bolnavi decedînd în primele săptămîni.

În afara acestei forme comune, au mai fost descrise și altele, foarte rare, fără condiții predispozante, ca și unele care au evoluat fără semne orbitare. Posibilitatea diseminării de la un focar pulmonar, pe cale hematogenă, a fost întîlnită la unii bolnavi cu localizare cerebrală sau medulară (Baker, 1971 — cit. de Dhermy, 1978).

La sugari cu toxicoză acută și acidoză, boala este de regulă fatală. La copii, boala apare de obicei la cei cu diabet, evoluînd grav, dar vindecarea este posibilă (Battock și colab., 1968).

Diagnostic anatomopatologic. Diagnosticul anatomopatologic rezidă în descoperirea fungului în țesuturi și a modificărilor specifice pe care acesta le produce. Mucoraceele apar ca hife mari, cu afinitate deosebită pentru hematoxilină. Angiotropia mucoraceelor se manifestă prin distrugerea elasticei, proliferarea intimei, cu trombozarea vasului sau, în cazul unor artere mai mari, prin anevrisme disecante și hemoragii. Consecutiv, apar modificări necrotice în țesuturi.

În orbită, țesutul adipos conține numeroase focare necrotice purulente; artera oftalmică și artera centrală a retinei sînt trombozate (fig. 139, 140, 141); fungii sînt prezenți în mușchii extraoculari, în nervii oculomotori (fig. 142), ca și în nervul optic.

În creier, trombozele arteriale conduc la infarctizări multiple, unele abcedînd și realizînd un tablou de encefalomeningită difuză. Zonele de encefalomalacie sînt limitate la un lob — cel mai adesea cel frontal sau/și cel temporal unilateral — sau se extind la toată emisfera.

Precocitatea și intensitatea afectării arteriale (tromboza carotidei interne la peste jumătate din numărul bolnavilor), invadarea prin extin-

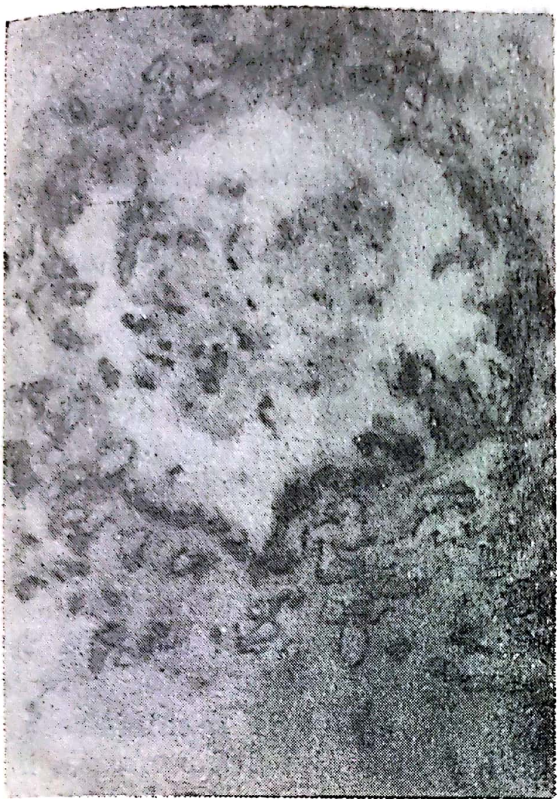


Fig. 139 — Mucormicoză: perivascular, se constată prezența de micelii; perele vasului este distrus, în lumenul său găsindu-se micelii (A. Mareș și colab.).



Fig. 140 — Mucormicoză. Arteriolă: se remarcă prezența miceliilor în perelele vascular și țesut necrozat perivascular (A. Mareș și colab.).



Fig. 141 — Mucormicoză. Arteriolă: necroza peretelui vascular: prezența miceliilor în vasul al cărui lumen este aproape în totalitate trombozat (A. Mareș și colab.).



Fig. 142 — Mucormicoză. Nerv oculomotor comun drept: micelii și celule inflamatorii între fibrele nervoase (A. Mareș și colab.).

dere locală brutală, explică evoluția fulminantă, frecvent fatală, a mucormicozei.

Diagnostic paraclinic. Hemograma este modificată, prin leucocitoză cu neutrofilie și anemie.

În LCR există pleiocitoză cu polimorfonucleare, hiperproteinorahie moderată, hiperglicorahie.

Fungul este prezent în biopsia de mucoasă nazală sau din țesutul adipos orbital, dar necesită uneori inoculare pe mediul Sabouraud.

Diagnosticul diferențial cel mai important este cu tromboflebita de sinus cavernos. Debutul prin rinoree, epistaxis, echimoză palpebrală și nazală al unei oftalmoplegii, la o persoană cu diabet, acidoză sau altă suferință cronică, sub imunodepresoare sau corticosteroizi, va sugera mucormicoza. Sindromul clinic este adesea suficient pentru stabilirea diagnosticului.

Tratament. Mucormicoza rămîne, în continuare, una dintre micozele foarte grave. Șansele de succes depind de precocitatea tratamentului. Sînt imperative controlul acidozei și oprirea medicației leucopeniante. Se va face eliminarea chirurgicală a țesuturilor necrozate.

Medicamentul de elecție este Amphotericina B. Se administrează după instructaj prealabil, datorită toxicității în perfuzie intravenoasă, în glucoză 5%, în doze de 0,2—0,4 mg/kilocorp/zi, pînă la doza totală de 2—3 g. Cavitățile afectate vor fi irigate cu soluție de Amphotericină B (1 mg/ml).

3.11.2. HISTOPLASMOZA

Histoplasmoza este o boală cu simptomatologie și localizare variabile, produsă de un fung dimorf — *Histoplasma capsulatum* (Darling, 1905).

Histoplasma capsulatum se găsește sub formă miceliană sau levuriformă.

În natură, poate fi întâlnită în sol sau plante, în special în zonele cu conținut ridicat în substanțe azotate prin dejecții ale păsărilor.

Sporii sînt elementul infectant, ei pătrunzînd în organism prin inhalare.

În unele regiuni de pe glob, testarea cutanată cu histoplasmină este pozitivă la peste 75% din populație, demonstrînd infestarea cu acest parazit (Lawrence și Goldstein, 1978), așa cum sînt unele zone din Statele Unite. În Europa Centrală și în estul Europei, proporția rezultatelor pozitive este mult mai mică (2% — cit. după Taindel și Predescu, 1975).

Poarta de intrare de regulă este cea respiratorie, inocularea cutanată fiind incidentală. După inhalarea sporilor infectanți, se produce o alveolită acută. Sporii sînt fagocitați de macrofagele pulmonare, în care trec în faza levuriformă. Proliferarea și persistența levurilor în macrofage conduc la cronicizarea procesului inflamator, cu constituirea unui granulom cu mononucleare, celule epitelioid și celule gigante, și la eventuala diseminare limfatică și hematogenă.

Evoluția ulterioară depinde de mecanismele de apărare celular-mediate ale gazdei. Integritatea imunității celulare împiedică multiplicarea fungului și granuloamele se vindecă prin fibroză și calcifiere.

Histoplasmoza este, la majoritatea celor infectați, o boală respiratorie banală și benignă sau este asimptomatică. În cazuri rare, histoplasmoza pulmonară evoluează cronic, progresiv sau duce la diseminare hematogenă, de gravitate deosebită.

Deprimarea imunității celulare — cum s-a descris în leucemie sau la primitorii de transplant renal supuși imunodepresiei — poate duce la apariția bolii progresive, localizată pulmonar sau diseminată, potențial letală.

Histoplasmoza poate apărea la orice vîrstă, preferința pentru vîrstele extreme fiind corelată cu modificările imunității la acestea. La adult, este mai frecventă la bărbați. Întîlnită mai ales în mediul rural în trecut, histoplasmoza este în prezent răspîndită și în orașe. Posibilitatea infecției de laborator impune măsuri stricte de protecție.

Histoplasmoza sistemului nervos central este rară, variind între 7 și 23% din cazurile cu histoplasmoză diseminată (Cooper și Goldstein, 1963; Smith și Utz, 1972).

Simptomatologie. Histoplasmoza are următoarele forme clinice:

- a) Forma pulmonară acută prin primoinfecție sau reinfecție
- b) Forma pulmonară cronică
- c) Forma progresivă diseminată

a) *Forma pulmonară acută* — manifestată prin dureri toracale, febră, tuse, la cîteva săptămîni după expunerea infectantă — de regulă se vindecă spontan, fiind ulterior detectată prin prezența calcificărilor pulmonare și a testului cutanat pozitiv la histoplasmină.

b) În *forma cronică*, aspectul clinic seamănă cu cel al unei tuberculoze pulmonare, reacția la tuberculină fiind însă negativă. Prognosticul este sever.

c) Cea mai gravă este *forma progresivă, diseminată*, întîlnită fie la sugar, fie la adultul cu încă o boală severă, care reduce imunitatea celulară. Manifestările sînt polimorfe, în funcție de localizarea infecției, mortalitatea fiind deosebit de mare.

Meningita histoplasmozică poate evolua acut, subacut sau cronic, fiind uneori o descoperire la necropsie. S-au citat astfel evoluții foarte îndelungate (22 de ani într-un caz al lui Gelfand și Bennett, 1975).

Clinic, apar cefalee, paralizii de nervi oculomotori, redoare a cefei, confuzie. La examenul F.O., poate fi constatat edem papilar. Lichidul cefalorahidian este hipertensiv, cu hiperproteinoză moderată, creșterea numărului de celule și reducerea glicorahiei.

În evoluție, poate apărea hidrocefalie internă.

Mai rar întîlnită decît meningita, *granulomul histoplasmozic* se manifestă ca o tumoare cerebrală.

Morfopatologie. Leziunile sînt variate, fiind clasificate de Cooper și Goldstein în mai multe tipuri:

1. granulomatoză miliară, perivenoasă;

2. granulomatoză în parenchim, asociat cu meningită focală (fig. 143);
3. leptomeningită, mai ales bazală, cu proliferare a intimei și prezența fungului în pereții vaselor;
4. granulom solitar, de dimensiuni mari (în cazul princeps în cerebel);
5. histoplasmoza histiocitară, cu macrofage care conțin histoplasmă în meninge, dar fără răspuns inflamator local.



Fig. 143. — Histoplasmoză: tubercul subependimar cu celule gigante, înconjurat de macrofage ce conțin *Histoplasma capsulatum* (Cooper și Goldstein, 1963).

Diagnostic. Sugerat de datele epidemice, clinico-radiologice și de testul cutanat la histoplasmină, diagnosticul necesită izolarea în cultură a *H. capsulatum*.

Se recoltează sînge, LCR, urină, spută, ganglioni limfatici, măduvă osoasă.

Testul la histoplasmină se pozitivează la cîteva săptămîni după primoinfecție și rămîne pozitiv pe toată durata vieții, independent de activitatea bolii.

Metodele serologice sînt utile, în special urmărirea în evoluție a anticorpilor fixatori de complement.

Prognosticul este sever, majoritatea cazurilor diseminate fiind letale, fără tratament.

Tratament. Introducerea Amphotericinei B a redus mortalitatea formei diseminate la 23%. Se preconizează utilizarea unor derivați de imidazol (Clotrimazol, Miconazol), ca și administrarea factorului de transfer, cu rol imunostimulant.

Intervențiile chirurgicale sînt uneori eficiente în granulomul solitar (Bridges și colab., 1967).

3.11.3. NOCARDIOZA

Nocardioza este o infecție supurativă, cu alură cronică sau subacută, produsă de germenii din genul *Nocardia*, familia Actinomycetelor.

Sînt germeni strict aerobi, gram-pozitivi, care formează colonii vizibile după 48 de ore și colonii tipice după 2 săptămîni; microscopic, au o structură filamentoasă.

Nocardia asteroides este cel mai frecvent implicată în nocardioza umană. A fost izolată în 1891 de Eppinger, de la un bolnav cu infecție nocardiozică miliară a plămînului, care a decedat prin abcese cerebrale multiple.

Nocardioza este o infecție primitivă pulmonară, în special în zonele cu climă temperată. Nocardioza pulmonară poate apărea la un bolnav cu tuberculoză, astm bronșic, proteinoză alveolară sau carcinom bronșic. Simptomatologia este variabilă, de la aspectul relativ asimptomatic pînă la acela de supurație cronică, persistentă și progresivă.

Diseminarea hematogenă de la un focar pulmonar poate infecta orice organ, cele mai frecvente localizări fiind în nevrax și tegumente. O altă poartă de intrare este cea tegumentară, relativ comună în zonele tropicale și subtropicale, după traumatisme.

Nocardioza sistemului nervos central. Infectarea nocardiozică a SNC este frecventă. La majoritatea bolnavilor poate fi evidențiat focarul primitiv pulmonar; la unii implantarea *Nocardiei* se face direct, după traumatisme cranio-cerebrale (Poretz și colab., 1975). Aproape o treime din cei cu nocardioză pulmonară au semne neurologice (Palmer și colab., 1974).

Simptomatologia este aproape exclusivă de proces înlocuitor de spațiu intracranian, prin abces cerebral. Abcesul cerebral nocardiozic poate fi unic sau multiplu, fără o localizare preferențială. S-a descris o hemiplegie „motorie” pură în cazul unui abces nocardiozic din cortexul motor. Extrem de rar simptomatologia este medulară, prin extinderea unei osteomielite vertebrale sau prin abces medular. Prezența unei meningite nocardiozice izolate este la fel de rară (Causey și Lee, 1978).

Evoluția nocardiozei SNC este progresivă.

Prognosticul este de regulă infaust, leziunile nervoase frecvent multiple și greu abordabile răspunzînd slab la terapia antiinfecțioasă.

Morfopatologie. Abcesele cerebrale sînt unice sau multiple. Spre deosebire de alte abcese, nu sînt bine încapsulate. Conțin un puroi gelatinos, verde sau cenușiu.

Microscopic, leziunile recente au o reacție inflamatorie acută, cu polimorfonucleare și mai rar monocite. *Nocardia* se poate vizualiza prin colorație Gomori sau Gram sub formă filamentoasă sau cocobacilară, de aproximativ 1μ diametru, printre neutrofilele polimorfonucleare.

Diagnostic. Diagnosticul este sugerat de apariția unor manifestări neurologice la un bolnav cu determinare nocardiozică pulmonară, debilitat sau cu o afectare imună primitivă sau secundară. Nocardioza a fost astfel întîlnită la cei sub imunodepresie pentru transplant de organ, sub citostatice pentru neoplazii și hemopatii, în cazuri de colagenoză. A mai fost descrisă după protezare valvulară cardiacă. Examenul LCR este fie normal, fie cu o pleiocitoză, cu polimorfonucleare.

Izolarea *Nocardiei asteroides* necesită uneori aspirația pulmonară prin biopsie transcutanată sau transbronșică.

Tratament. Precocitatea tratamentului este adesea decisivă în nocardioza sistemică. Cele mai indicate sînt sulfonamidele, administrate oral sau i.v. Doza zilnică pentru adult este de 10 g, tratamentul fiind continuat aproximativ 2 luni după dispariția semnelor clinice.

Combinția sulfamethoxazol/trimethoprim a fost propusă în nocardioza SNC.

Tratamentul chirurgical al abceselor cerebrale este frecvent limitat de multitudinea și încapsularea redusă a lor.

3.11.4. ACTINOMICOZA

Actinomicoza este o infecție supurativă cronică produsă cel mai adesea de un fung anaerob, saprofit în flora orofaringelui — *Actinomyces israeli* (Wolff și Israel, 1891).

Actinomyces israeli poate pătrunde în țesuturi, după modificarea traumatică a mucoasei, prin aspirarea în plămâni sau prin perforarea unui viscer abdominal. Cele mai frecvente localizări sînt cele cîrvice-faciale, toracice și abdominale.

Indiferent de localizare, infecția are un mers invadant, cu extindere treptată și crearea de fistule, cu puroi care conține granule dure, gălbui, de 1—2 mm diametru.

Utilizarea largă a antibioticelor a dus la declinul actinomicozei, în trecut una dintre cele mai frecvent micoze.

Localizarea nervoasă a actinomicozei este foarte rară — apreciată la 3,5% (Weese și Smith, 1975).

Determinarea nervoasă este în mod obișnuit secundară unui focar pulmonar, prin diseminare hematogenă, cu constituirea unui abces cerebral, unic, multilocular sau multiplu. Abcesul actinomicotic se dezvoltă lent, fiind bine încapsulat.

Invadarea nevraxului poate fi realizată și prin extinderea locală a unui focar cervico-facial spre baza craniului sau prin osteomielita vertebrală de la un focar cervical sau toraco-abdominal.

Pe această cale apar abcesele epidurale, subdurale sau meningite acute.

Simptomatologie. Simptomatologia neurologică depinde de localizarea actinomicozei. Abcesul cerebral evoluează cu semne de focar, cu o progresivitate lentă și semne de hipertensiune intracraniană. Este localizat de obicei emisferic, mai rar în cerebel. Foarte rar o agravare bruscă a stării bolnavului, apariția unui sindrom meningian grav semnalează ruperea abcesului, intraventricular sau în spațiul subarahnoidian.

Localizarea epidurală sau subdurală a actinomicozei duce la o simptomatologie gravă, de obicei asociată cu semne de osteomielită vertebrală.

Excepțional poate apărea o meningită izolată.

Diagnostic. Prezența focarelor de actinomicoză primară sugerează diagnosticul. Radiografic, pot apărea semne de osteomielită a craniului sau vertebrală, sinuzită, mastoidită.

În cazul unui abces cerebral, etiologia actinomicozică este apreciată la 0,8% (Liske și Weiskers, 1964). Diagnosticul este precizat prin identificarea fungului. Fiind saprofit orofaringian, confirmarea actinomicozei trebuie efectuată pe materiale necontaminate — aspirat transtraheal, aspirat pulmonar sau biopsie pulmonară (Causey, 1978) — sau din puroi.

Deși *Actinomyces israeli* este agentul patogen de regulă, au mai fost descrise cazuri izolate cu *Arachnia propionica* și cu *A. odontolyticus* (Morris și Kilbourn, 1974; Albright și colab., 1974).

Morfopatologie. Abcesele actinomicotice sînt încapsulate, cu pereți groși, conținînd un puroi gălbui. Microscopic, este constituit dintr-un țesut dens de granulație cu infiltrat limfocitar și plasmocitar și rare celule gigante, cu cîteva granule rotunde sau neregulate. Prin colorație Gomori

se evidențiază filamentele tipice, de aproximativ 1 μ diametru. În vecinătate, sînt uneori leziuni de osteomieliță a craniului sau vertebrală.

Tratament. Medicamentul de elecție în actinomicoză este penicilina. Doza zilnică, pe cale parenterală, în faza inițială, este de 10—20 milioane u., după care se reduce în funcție de evoluția clinică și se continuă pe cale orală, cîteva luni după dispariția manifestărilor clinice. În cazul alergiei la penicilină, sînt preferate tetraciclina, eritromicina sau sulfamidele, care traversează bariera hematoencefalică.

Tratamentul chirurgical al traectelor fistuloase și al abceselor din restul localizărilor este necesar pentru împiedicarea recăderilor. Abcesele cerebrale, dacă nu pot fi excizate, au indicație de drenare și instilare de antibiotice.

Prognosticul actinomicozei este încă grav, în special pentru localizarea cerebrală.

3.11.5. ASPERGILOZA

Aspergiloza sistemului nervos central este foarte rară. O creștere a incidenței aspergilozei nervoase a fost remarcată în ultimii ani, la bolnavi cu neoplazii sau boli de sînge grave, în condițiile unui tratament citostatic, aspergillii fiind fungi oportuniști.

Dintre speciile de *Aspergillus*, *Aspergillus fumigatus* determină cel mai frecvent *fenomene nervoase*. De obicei aspergiloza nervoasă este secundară, în cadrul unei diseminări hematogene de la o infecție pulmonară, sau prin extindere de la un focar sinuzal paranasal, orbital, mastoidian. S-au citat cazuri de aspergiloză după puncții lombare repetate, lichidul cefalorahidian fiind un mediu favorabil pentru dezvoltarea fungului. Printre alte condiții în care a apărut aspergiloza se numără diabetul zaharat netratat, ciroza hepatică, transfuziile de sînge, implantarea de proteze valvulare, antibioterapia prelungită. Invadarea nevraxului are loc în aproximativ 50% din aspergilozele generalizate.

Simptomatologie. Simptomatologia este polimorfă. În unele cazuri simptomatologia este de proces expansiv, cu semne de hipertensiune intracraniană, crize convulsive, hemipareză progresivă. Alteori, debutul este prin sindrom meningian febril sau prin hemoragie subarahnoidiană (Davidson și Robertson, 1971).

Consecutiv emboliei fungice, poate apărea un infarct cerebral (Daly și colab., 1974). S-a mai descris sindrom paraselar și de apex al orbitei (Hedges și Luna, 1976). Foarte rară, aspergiloza medulară duce la sindroame de compresiune cu tetraplegie.

Morfopatologie. În diseminările hematogene sînt frecvente abcesele cerebrale multiple, de dimensiuni variate. Invadarea pereților vaselor cerebrale duce la arterite necrotice, cu leziuni hemoragice și necrotice.

Apariția unor anevrisme saculare consecutivă arteritei fungice a fost descrisă de Horten și colab., 1976. Spre deosebire de anevrismele bacteriene, cele fungice provin din arterele mari și au diametrul de 5—10 mm.

Invadarea locală produce leziuni cronice granulomatoase, multiple, de dimensiuni reduse, care se pot calcifia uneori. Poate fi însă o singură

masă granulomatoasă, de dimensiuni mari. Leptomeningele este îngroșat, în special la baza creierului.

Diagnostic. Lichidul cefalorahidian este modificat, cu hiperproteino-rahie și pleiocitoză moderată cu polinucleare neutrofile. De reținut că glicorahia rămâne normală.

Pentru diagnosticul formei diseminate sau invazive a aspergilozei pot fi utile testele imunologice. Diagnosticul de certitudine este cel microbiologic, prin izolarea fungului din țesuturi, izolarea sa din abcesul cerebral, granulom sau LCR fiind decisivă.

Evoluția aspergilozei nervoase este de regulă gravă.

Prognosticul grav al aspergilozei derivă atât din dificultatea recunoașterii în timpul vieții, din multitudinea și severitatea leziunilor, ca și din concomitenta existență frecventă a altei boli grave.

În unele cazuri, decesul survine după câteva zile de la apariția semnelor nervoase, alteori evoluția este cronică.

Tratament. Medicamentul antifungic de elecție este tot Amphotericina B.

Tratamentul chirurgical al abcesului sau al granulomului solitar este uneori urmat de o vindecare durabilă.

3.11.6. CANDIDIOZA (CANDIDOZA, MONILIAZA)

Candidioza este o infecție subacută sau cronică cu unele specii din genul *Candida*.

Genul *Candida* cuprinde aproximativ 80 de specii, dintre care 8 sau 9 pot fi patogene pentru om.

Cea mai răspândită este *Candida albicans*, considerată componentă normală a florei din cavitatea nazală, gură, faringe, tractul gastrointestinal, vagin și, posibil, a florei cutanate.

Factorii care favorizează patogenitatea *Candidei albicans* sînt foarte diverși. Printre cei fiziologici, figurează sarcina și vîrstele extreme.

Traumatismele mucoaselor și tegumentului, bolile endocrine (hipotiroidie, hipoparatiroidie) bolile maligne, hemopatiile grave, diabetul zaharat, sindroamele de malabsorbție și carență, sindroamele de imunodeficiență, antibioterapia, corticoterapia și imunodepresivele administrate prelungit, perfuziile frecvente predispun la infecția candidiozică.

Infecția umană poate fi superficială sau profundă (digestivă, bronhopulmonară, renală, cerebrală).

Invadarea nevraxului este rară. Implantarea prin puncții lombare repetate a fost descrisă (Chmel, 1973), lichidul cefalorahidian fiind un mediu favorabil pentru multiplicarea candidelor.

Creșterea frecvenței candidiozei cerebrale în ultimul timp a fost atribuită în special dezvoltării chirurgiei cardiace pe cord deschis și a terapiei intravenoase prelungite. Endocardita candidiozică postoperatorie duce frecvent la determinări nervoase grave.

Simptomatologie. Manifestarea cea mai frecventă este cea meningitică. Meningita candidiozică începe de regulă insidios, cu cefalee, semne de iritație meningiană, febră. La sugari și copii sînt frecvente crizele con-

vulsive și vărsăturile. Excepțional, meningita candidiozică produce hidrocefalie, cu semne de hipertensiune intracraniană.

Alteori, afectarea meningelui nu este însoțită de un tablou clinic edificator, diagnosticul fiind o descoperire necropsică.

Encefalita este deosebit de rară. Evoluează de obicei insidios, cu alterarea treptată a stării de conștiință spre comă ireversibilă.

Apariția unei simptomatologii nevrxiale izolate, emisferice, pontine, bulbare, medulare, prin abcese sau granuloame candidiozice, este rară (Black, 1970).

Endocardita candidiozică, caracterizată prin vegetații endocardice mari și friabile, produce frecvent embolii cerebrale. Debutul este acut, cu fenomene de focar (hemipareze, hemiplegii, afazie, crize jacksoniene), cu evoluție foarte gravă, de regulă fatală.

Morfopatologie. *Leziunile meningiene* sînt variabile în funcție de durată și intensitatea infecției. Leptomeningele este opac, congestionat, alteori acoperit de un exsudat purulent, în special la baza creierului.

Leziunile de meningită granulomatoasă cronică bazală, cu cloazonare a meningelui și hidrocefalie, sînt destul de frecvente.

Microscopic, vasele meningiene sînt dilatate și înconjurate de infiltrat inflamator.

În creier, leziunile sînt diverse. Leziunile nodulare gliale mici sînt multiple, diseminate difuz în substanța albă și cenușie, alcătuite din infiltrate celulare, microglii hiperplaziate și, uneori, astrocite. Alteori, sînt granuloame de dimensiuni variate, microabcese sau abcese mai mari.

Leziunile granulomatoase sînt rotunde sau ovale, cu un centru necrotic. Microscopic, centrul necrozei conține fungi și este înconjurat de un țesut de granulație, cu limfoplasmocite și celule gigante. Aspectul poate fi de granulom de corp străin sau de tip tuberculoid.

Abcesele cerebrale sînt mai frecvente în substanța albă sau în zona de tranziție dintre substanța albă și cea cenușie. Încapsularea este tardivă, cu o delimitare adesea incompletă de țesutul cerebral.

Candida are un tropism vascular deosebit.

Lezarea pereților vasculari, inclusiv a unor artere mari, duce la tromboză, arterite necrotice și anevrisme. Aneurismele micotice cu *Candida* sînt mai rare decît cele cu *Aspergillus* (Horten, 1976). Infarctele cerebrale sînt frecvent rezultatul embolizării arterelor la bolnavi cu endocardită cu *Candida*, prin desprinderea unor vegetații valvulare mari și friabile.

Lichidul cefalorahidian. Pleiocitoza cu hiperproteinorahie, reducerea glicoo- și clorurorahiei au fost mai des consemnate, fără a fi vreo modificare caracteristică pentru diagnostic.

Diagnostic. Diagnosticul diferențial se face cu alte meningite cu evoluție asemănătoare (tuberculoasă, brucelozică). El este stabilit prin izolarea *C. albicans* din LCR sau din țesutul nervos (biopsie cerebrală), identificarea fiind posibilă de obicei numai în cultură. Se vor face însămînțări și din sînge și urină, candidioza SNC fiind frecvent o complicație a unei infecții sistemice.

Testele serologice sînt deocamdată incerte pentru diagnostic.

În cazul în care se suspicionează o diseminare candidiozică, trebuie investigată poarta de intrare (bronhoscopie, esofagoscopie, rectosigmoidoscopie, eventual cu recoltare biopsică).

Prezența endoftalmitei candidiozice este, de asemenea, un indicator al diseminării fungice.

Prognostic. Prognosticul candidiozei cerebrale este aproape invariabil infaust. Meningita candidiozică beneficiază însă de tratament, mortalitatea fiind redusă în prezent sub 20%.

Tratament. Necesitatea unui tratament precoce este evidentă. Vor fi luate măsurile de creștere a apărării organismului, prin reevaluarea tratamentului la cei sub citostatice, corticoterapie, antibioterapie îndelungată.

Administrarea Amphotericinei B este de elecție, pe cale i.v. sau subarahnoidiană.

Încercări terapeutice sînt efectuate cu 5-Fluorocytosină sau cu asocierea Amphotericină B — 5-Fluorocytosină, în special în candidioza SNC.

Profilactic, se va aprecia riguros necesitatea cateterizărilor repetate, a perfuziilor frecvente, se va verifica sterilitatea soluțiilor de perfuzat. Dacă hemoculturile se pozitivează pentru fungi, îndepărtarea cateterului devine indicată.

3.11.7. CRIPTOCOCOZA

Criptococoza este cea mai frecventă micoză a sistemului nervos central, pînă în 1976 fiind relatate 463 de cazuri (Weenink și Bruyn, 1978). Agentul etiologic este *Cryptococcus neoformans* (sin. *Torula histolytica*) — un fung saprofit care se găsește în lapte, sol, dejecte ale unor păsări (porumbei), pe tegumente și mucoase la om.

Cryptococcus neoformans devine patogen fie prin creșterea virulenței, fie prin reducerea mecanismelor de rezistență antiinfecțioasă ale gazdei. Aproape jumătate din bolnavii cu criptococoză, au o boală debilitantă: leucemie, boală Hodgkin, mielom multiplu, tuberculoză, diabet zaharat, lupus eritematos, diverse neoplazii (Weenink și Bruyn, 1978).

Poarta de intrare este nazofaringiană, prin inhalarea sau ingestia fungului.

Localizarea pulmonară a criptococozei poate fi acompaniată de manifestarea clinică a unei pneumopatii subacute. Diseminarea hematogenă este frecventă, în special în sistemul nervos central. Boala este mai frecventă la bărbați. Poate fi întâlnită la orice vîrstă și în special între 30 și 60 de ani.

Invadarea fungică a meningelui și creierului produce meningite, meningoencefalite, encefalite sau un tablou clinic de proces expansiv intracranian. De obicei semnele nervoase apar izolat; uneori, însă, ele pot fi precedate de infecția respiratorie sau de o altă localizare a criptococozei.

Meningita criptococozică este de obicei subacută.

Debutează insidios, prin cefalee intermitentă, care se intensifică și începe să se permanentizeze. Ulterior, se asociază grețuri, vărsături, iar la examenul obiectiv apar redoarea cefei și alte semne de iritație a meningelui. Oftalmoscopic, poate apărea edem papilar.

Meningoencefalita evoluează de regulă tot subacut, asemănător cu cea tuberculoasă.

Semnele psihice — iritabilitate, modificări ale personalității, confuzie, tulburări de memorie etc. — sînt frecvente, asociate cu semne ca diplopie, paralizii oculare, nistagmus, scăderea acuității vizuale, crize convulsive, hemipareză. Evoluția de cîteva luni poate fi marcată de recrudescențe, spre comă și exitus. Alteori, boala poate lua un caracter cronic, evoluînd cu remisiuni și recăderi, pe o perioadă de cîteva ani.

Evoluția acută, letală în cîteva săptămîni, a unei meningoencefalite este mai rară. Un bolnav cu meningoencefalită criptococică considerată primitivă, care a evoluat spre exitus în scurt timp (sub două săptămîni), a fost descris la noi de Gyergyay și colab. (1959). Alți bolnavi au mai fost semnalati de Kelemen și colab. (1959 — cit. de Bulla și colab., 1964) și de Șerban și Diacu (1965).

Aspectul de proces expansiv intracranian este mai rar decît cel de meningoencefalită. Semnele focale sînt uneori însoțite de semne de hipertensiune intracraniană. Localizarea medulară este cu mult mai rară.

Morfopatologie. Meningele apare îngroșat, de culoare cenușie, cu noduli mici pe suprafață.

Leptomeningele este hiperemic, cu infiltrate cu macrofage, limfocite și rare plasmocite; destul de des în infiltrate sînt celule gigante, în interiorul cărora apare fungul. Infecția se extinde de-a lungul spațiilor Virchow-Robin în scoarță, cu predilecție pentru lobul temporal (Weenink și Bruyn, 1978). În multe cazuri, reacția tisulară lipsește chiar în focarele din scoarță, talamus, striat sau mezencefal, unde *Cryptococcus* produce cavități numeroase, „în ciorchine“, chistice, „în bule de săpun“ aglomerate, ceea ce i-a atras și denumirea de *Torula histolytica*.

Dealtfel, nici cortexul adiacent leptomeningelui infiltrat nu arată reacție inflamatorie.

Aceste focare chistice „în bule de săpun“, pline cu criptococi, diseminate, adesea confluențe, sînt caracteristice pentru encefalita criptococică. O altă formă de encefalită este cea proliferativă, granulomatoasă, cu infiltrate limfoplasmocitare și proliferare vasculară, cu apariția unor mase granulomatoase mari.

Diagnostic. Uneori, pe radiografia de craniu apar calcificări grupate în pereții cavităților chistice. Dacă apar la copil, impun diagnosticul cu calcificările din toxoplasmoză.

Lichidul cefalorahidian poate fi tulbure, cu pleiocitoză de cîteva sute de limfocite pe mm³. O hiperproteinorahie variabilă, scăderea marcată a clorurilor și a glicorahiei, care poate ajunge la 10—20 mg%, completează semnele lichidiene ale criptococoziei. Pe frotiu, prin colorație cu cerneală de India, se poate pune în evidență criptococul, a cărui capsulă nu se colorează, apărînd ca un halou transparent în jurul microorganismului. Deoarece *Cryptococcus neoformans* este singurul fung încapsulat care invadează nevraxul, demonstrarea prin colorație cu cerneală de India este suficientă pentru diagnostic.

Testele serologice (anticorpi fixatori de complement, hemaglutinanți, imunofluorescenți), pot fi utile pentru diagnostic, ca și demonstrarea antigenului criptococic în LCR.

Tratament. Amphotericina B în administrare i.v. poate duce la vindecarea criptococozii.

S-a încercat, de asemenea cu succes, 5-Fluorocytosina (5-FC) (Ancotil, Ancobon). 5-FC este transformată în fungi în compusul citostatic 5-fluorouracil, care este încorporat în locul uracilului în acidul ribonucleic fungic. Doza este de 200 mg/kilocorp/zi, în patru prize la 6 ore, pe o durată de 2 săptămâni — 4 luni.

Tratamentul chirurgical al granuloamelor cerebrale sau medulare este adesea urmat de vindecare (Roberts și colab., 1972), chiar în caz de granuloame multiple. Tratamentul chirurgical se adresează și leziunilor pulmonare localizate.

BIBLIOGRAFIE

- AITA J. A. — Manifestări neurologice în bolile generale, Edit. medicală, București, 1968, p. 532—554.
- BAKER E. D. — Fungus Infection of the Central Nervous System. În: „Pathology of the Nervous System” (Ed. J. Minckler), vol. 3, McGraw Hill Book Comp., New York p. 2476.
- BATTOCK J. D., GRAUSZ H., BOBROWSKI M., LITTNAN L. D. — *Amer. J. intern. Med.*, 1968, 68, 122.
- BLACK J. T. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1970, 33, 864.
- BRIDGES V. și colab. — *J. Neurosurg.*, 1967, 26, 261.
- BULLA AL., GOLĂESCU MARIA, MOLAN MARIA — Micoze viscerale, Edit. medicală, București, 1964.
- CAUSEY W. A. — Actinomycosis. În: Handbook of Clinical Neurology, vol. 35, North Holland Publ. Comp., Amsterdam-New York, 1978, p. 383.
- CAUSEY W. A., LEE R. — Nocardiosis. În: Handbook of Clinical Neurology, vol. 35, North-Holland Publ. Comp., Amsterdam-New York, 1975, p. 517—530.
- CHMEL H. — *Amer. J. med. Sci.*, 1973, 266, 465.
- COOPER R. A., GOLDSTEIN E. — *Amer. J. Med.*, 1963, 35, 45.
- DAVIDSON P., ROBERTSON D. — *J. Neurosurg.*, 1971, 35, 71.
- DAYAL Y., WEINDLING H., PRICE D. — *Neurology (Minneap.)*, 1974, 24, 76.
- DHERMÝ P. — Mucormycosis. În: Handbook of Clinical Neurology vol. 35, North-Holland Publ. Comp., Amsterdam-New York, p. 541.
- FETTER B. F., KLINTWOERTH G. K. — Uncommon Fungal Diseases of the Nervous System. În: Handbook of Clinical Neurology, vol. 35, 1978, p. 557.
- GELFAND J. A., BENETT J. E. — *J. Amer. med. Ass.*, 1975, 233, 1 294.
- HEDGES T., LUNA L. S. — *Neurology. (Minneap.)*, 1978, 26, 117.
- HORTEN B. C., ABBOTT G. F., PORRO R. S. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1978, 33, 577.
- LAWRENCE RUTH, GOLDSTEIN E. — Histoplasmosis. În: Handbook of Clinical Neurology, vol. 35, North-Holland Publ. Comp., Amsterdam-New York, 1978, p. 503.
- LISKE E., WEISKERS N. J. — *Neurology (Minneap.)*, 1964, 7, 294.
- MAREȘ A., ONACA P., NOVEANU R. — Com. Soc. Neurologie, Neurochirurgie, București, 1971.
- MUREȘANU A. — *J. clin. Path.*, 1960, 13, 34.
- PALMER A. L., HARVEY R. L., WHEELER J. K. — *Medicine (Baltimore)* 1974, 53, 391.
- PORETZ D. M., SMITH M. N., PARK C. H. — *J. Amer. med. Ass.*, 1975, 232, 730.
- RIPPON G. W. — Mycosis: Pathogenesis and Epidemiology. În: Handbook of Clinical Neurology, vol. 35, North Holland Publ. Comp., Amsterdam-New York, 1978, p. 371.
- ROBERTS M., RINANDO P. A., TILTON R. C., VILISKAS J. — *J. Neurosurg.*, 1972, 37, 229.
- SMITH J. W., UTZ H. — *Ann. intern. Med.*, 1972, 76, 557.
- STEFANI F. H., MEHRAIEN P. — *Ophthalmologica (Basel)*, 1976, 172, 38.

- SERBAN AL., DIACU L. — *Neurologia (Buc.)*, 1965, 3, 215.
- TAINDEL Cl., PREDESCU I. — Infecții acute ale sistemului nervos central, Ed. medicală, București, 1975.
- TEDESCHI L. G. — Fungal Infections. În: *Neuropathology* (ed. C. G. Tedeschi) J. & A. Churchill, Londra, 1970, p. 473—508.
- TRELLES J. O., Parasitic Diseases and Tropical Neurology. In *Handbook of clinical Neurology*, North Holland Publ. Comp., 1979, 35, 1.
- WEENINK H. R., BRUYN G. W. — Cryptococcosis of the Nervous System. În: *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 35 North-Holland Publ. Comp., Amsterdam-New York, 1978, p. 459.

3.12. DETERMINĂRI NERVOASE ÎN INFECȚIILE CU PROTOZOARE

3.12.1. MANIFESTĂRI NERVOASE ÎN MALARIE (NEUROPALUDISMUL)

Aspectul clinic și tipul parazitului permit identificarea a trei forme ale malariei:

1) *Malaria tertă* — în care accesul febril apare la fiecare 48 de ore. Incubația este de aproximativ două săptămîni. Este forma cea mai frecventă, fiind provocată de *Plasmodium vivax* și mai rar de *Plasmodium ovale*.

2) *Malaria cvartă* — accesul febril survine în fiecare 72 de ore. Incubația este mai lungă, de trei-șase săptămîni. Este forma cea mai rară a malariei, agentul etiologic fiind *Plasmodium malariae*.

3) *Malaria malignă* — în care ritmicitatea acceselor febrile este mai puțin evidentă. Incubația este de una-două săptămîni. Malaria malignă, produsă de *Plasmodium falciparum*, este cea mai gravă, bolnavul putînd să decedeze în timpul primului atac.

Manifestările nervoase, deși posibile și în celelalte forme ale malariei, sînt cu mult mai frecvent întîlnite în malaria malignă.

Varietatea simptomatologiei nervoase impune prezentarea separată a localizărilor cerebrală, medulară și în sistemul nervos periferic (Vietzke, 1978).

Localizarea cerebrală. Malaria cerebrală are ca factor etiologic *Plasmodium falciparum*. Este întîlnită în zonele endemice, survenind în special la vîrste mai tinere și la bărbați. Simptome prodromale banale (astenie, curbatură, cefalee) sînt urmate de apariția febrei, care se ridică treptat, devenind mai ritmică după cîteva zile. În alte cazuri, după instalarea unei cefalee intense, starea de conștiență se deteriorează rapid, bolnavul intrînd în comă.

Forma comatoasă a malariei este deosebit de gravă.

Unii bolnavi devin comatoși după un episod de agitație psihomotorie sau după crize convulsive generalizate.

Apariția unui sindrom meningian este mai rară. Mai pot fi întîlnite afazie, hemipareză, semne cerebelo-vestibulare, semne extrapiramidale (mișcări coreice, rigiditate, mioclonii) (Gh. Marinescu).

Localizarea medulară. Simptomatologia formei medulare poate fi de sindrom de scleroză laterală amiotrofică, de scleroză medulară

combinată, de parapareză spastică sau pseudotabetică. Asocierea semnelor cerebello-vestibulare duce la un aspect asemănător cu cel al sclerozei multiple.

Localizarea în sistemul nervos periferic. Pot apărea polinevrite sau atingeri izolate ale unor nervi cranieni (trigemen, hipoglos) sau periferici.

Unele polinevrite, cu componentă parestezică și algică importantă, sînt întîlnite în infecțiile cu *Plasmodium vivax*. Au fost descrise și polinevrite ascendente de tip Landry.

Morfolopatologie în malaria malignă. Macroscopic, creierul are o culoare mai închisă, cenușie, cu puncte brune în scoarță, prin depunere de pigment malaric, este edemațiat, cu hiperemie sau chiar hemoragii pe suprafața cortexului și subarahnoidian.

Pe secțiuni se văd hemoragii peteșiale, de predilecție în substanța albă, în corpul calos, capsula internă, cerebel, trunchiul cerebral. Abundența și diseminarea hemoragiilor au determinat denumirea de encefalită hemoragică sau de purpură cerebrală.

Microscopic, pe primul plan se situează invadarea capilarelor cu hematii parazitare sau cu trombi parazitari.

Pătrunderea paraziților în hematie imprimă modificări ale membranei eritrocitare, care duc la aglutinarea și aderarea de pereții vaselor. Staza și obstrucția în capilare produc o hipoxie de intensitate variabilă, a cărei prelungire poate fi urmată de leziuni ireversibile. Se adaugă leziunile endoteliului și proliferarea intimei vaselor, care conduc la tromboză. În afara acestor modificări obstructiv-anoxice, au fost descrise și tulburări de coagulare intravasculară diseminată (toxice, alergice).

Secundar trombozei capilarelor apar hemoragii perivascularare, de aspect inelar. În jurul capilarelor trombozate se constituie zone de necroză fibrinoidă, la periferia cărora proliferază celulele gliale. Proliferarea „în centură” a celulelor gliale — cunoscută sub denumirea de „granuloame malarice” sau „granuloamele Dürck” — este mai des întîlnită subcortical, în corpul calos, cerebel, punte. În fapt, granulomul Dürck este un nodul glial reactiv la hemoragia inelară (Escobar și Nieto, 1972). Meningele sînt adesea infiltrate.

Diagnostic. Modificările hemogramei constau în anemie, leucopenie moderată, cu monocitoză și limfocitoză relativă. În accesul febril, sînt frecvente creșteri ale bilirubinemiei.

Lichidul cefalorahidian este de regulă hipertensiv, cu discretă pleocitoză și hiperproteinorahie.

Pentru diagnostic este obligatorie evidențierea parazitului în sângele periferic sau în puncția sternală.

Diagnosticul de malarie cerebrală trebuie suspectat la orice bolnav febril, cu semne neuro-psihice, care s-a întors dintr-o zonă intens im-paludată și la care etiologia nu a fost elucidată. Prezența unei splenomegalii este valoroasă pentru orientarea diagnosticului. Totuși, pentru atribuirea simptomatologiei nervoase malariei, sînt necesare apariția simptomelor în stadiul acut al malariei, prezența parazitului și ameliorarea sub antimalarice.

La noi, țară „malarică” în trecut, boala este actualmente eradicată.

Totuși, malaria nu trebuie exclusă din diagnosticul diferențial al unor encefalopatii febrile, grave, deoarece și în zonele cu malarie eradicată pot fi întâlnite cazuri rare de boală, de proveniență autohtonă (de la cei care fac malarioterapie sau transmisă prin transfuzii de sânge) sau din import din regiunile impaludate (Căruntu și Jipa, 1964).

Tratament. Recunoașterea etiologiei și instituirea promptă a tratamentului antimalaric în malaria cerebrală prin *Plasmodium falciparum* reprezintă o urgență deosebită, deoarece, așa cum am amintit, decesul poate surveni precoce în evoluția bolii. Gravitatea malariei cerebrale impune internarea bolnavilor în secții de terapie intensivă.

Tratamentul se face după indicațiile Secției de malarie (*Buletinul Ministerului Sănătății*, 1967, 7, 34). Medicamentele cele mai eficiente în faza acută a malariei cerebrale sînt din grupul 4-aminochinoleinelor (Clorochina, Resochina, Aralen etc.). Datorită creșterii rezistenței *Pl. falciparum* la 4-aminochinoleine, se poate folosi asocierea pirimetamină (Dara-prim) — sulfometoxină (Fanasil). Dacă tratamentul oral nu este posibil, în cazurile foarte grave se administrează clorochină difosfat, în soluție 5% (intramuscular sau intravenos).

Perfuzia intravenoasă foarte lentă de chinină în soluție de glucoză 5% este susținută de unii autori, de la început, în malaria malignă cerebrală. Efectul antiedematos al dexametazonei și diureticelor este foarte apreciat (Woodroff și Dickinson, 1968). Ameliorarea circulației capilare poate fi obținută prin Macrodex sau Dextran (Smitskam și Wolthuis, 1971; Berner, 1975).

3.12.2. INFECȚIILE AMIBIENE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Infecțiile amibiene ale sistemului nervos central provin prin invadarea cu amibii parazite (amibiază cerebrală prin *Entamoeba histolytica*) sau cu amibe libere din speciile *Naegleria*, *Acanthamoeba* sau *Hartmannella* (meningoencefalita amibiană primitivă). Amibiaza cerebrală prin *Entamoeba histolytica* este de mult cunoscută, primul caz de abces cerebral în cadrul unei dizenterii amibiene fiind relatat de Morehead, în 1838 (cit. de J. Lereboullet, 1946). Termenul de „meningoencefalită amibiană primitivă”, descriind noua entitate identificată, a fost introdus de Butt (1966), după ce în 1965 Fowler și Carter au relatat o meningită acută purulentă printr-o amibă probabil din specia *Acanthamoeba*.

Deoarece etiologia, epidemiologia, patogenia, tratamentul celor două forme de amibiază sînt diferite, ele vor fi prezentate separat.

3.12.2.1. AMIBIAZA CEREBRALĂ PRIN ENTAMOEBĂ HISTOLYTICA

Entamoeba histolytica este un parazit anaerob. Ea poate fi întâlnită pretutindeni pe glob, fiind virulentă și patogenă pentru om, în special în zonele subtropicale și tropicală (Trelles, 1978). Poate apărea sub formă de trofozoit sau de chist.

Trofozoii — cu dimensiuni de 10—40 μ — au o citoplasmă omogenă și nucleu rotund excentric. În cazul izolării din țesuturile infectate, în citoplasmă pot fi hematii sau celule distruse, pe cale de a fi digerate. În țesuturi, există numai trofozoii. Contaminarea se face însă prin ingerarea chisturilor de *E. histolytica*.

Frecvența amibiazei este deosebit de ridicată în America Latină (Escobar și Nieto, 1972). Incidența amibiazei cerebrale este însă redusă — apreciată la 1%. Cea mai mare incidență a amibiazei cerebrale a fost întâlnită în Mexic — la 8,1% din cazurile de amibiază confirmate necropsic (Lombardo și colab., 1964).

Afectarea cerebrală este întotdeauna secundară, prin invadarea pe cale hematogenă cu trofozoii dintr-un focar primitiv intestinal sau din localizări hepatice sau pulmonare. Coexistența unor abcese hepatice sau hepatice și pulmonare, cu infectarea cerebrală este aproape constantă (Lombardo și colab., 1964). Apariția abcesului cerebral amibian este astfel tardivă, în cadrul bolii la bolnavi cronici, netratați.

Amibiaza cerebrală este mai frecventă la adulți.

Simptomatologia neurologică se instalează brusc, la aproximativ jumătate din numărul bolnavilor, prin cefalee, vărsături, convulsii, confuzie, alterarea rapidă a stării de conștiință. Semnele evocatoare de proces expansiv intracranian apar de cele mai multe ori în cadrul unei asocieri sugestive: dizenterie, abces hepatic sau hepatită, pneumopatie sau abces pulmonar. Bolnavul are o stare generală alterată, cu pierdere ponderală marcată, febră, anorexie.

În antecedente, adesea există o intervenție chirurgicală pentru focarul hepatic sau pulmonar.

Semnele meningiene — consecință a reacției de vecinătate în cazul unor abcese superficiale — apar la mai puțin de 50% din bolnavi (Duma, 1978). În LCR nu se găsesc trofozoii.

Foarte rar, localizarea abcesului este în trunchiul cerebral.

Au mai fost observate scăderi ale acuității vizuale, prin lezarea nervilor optici, paralizii de oculomotor comun și facial.

Sînt utile, pentru localizarea abcesului, scintigrafia, arteriografia și examenul electroencefalografic.

Morfopatologie. Localizarea cea mai frecventă a leziunilor amibiene este în substanța cenușie abundent vascularizată a emisferelor, scoartă și nucleii striati. Abcesele apar în special în teritoriul arterei cerebrale medii (Duma, 1978).

Abcesul amibian, unic sau multiplu, are dimensiuni variabile de la un diametru de cîțiva milimetri, pînă la extinderea pe unul sau mai mulți lobi cerebrali. Lombardo și colab. (1964) găsesc o localizare multiplă la 13 din 17 bolnavi, unul dintre aceștia prezentînd 11 abcese în emisfere și cerebel.

Leziunile acute, recente, precavitate apar ca zone de consistență moale, hiperemice.

Cavitatea apare în scurt timp prin necroză de lichefacție a neuronilor și celulelor gliale.

Prin invazia cu polimorfonucleare se formează un puroi cremos verde-gălbui sau roșcat.

Abcesele sînt inițial difuz limitate, cele cronice avînd însă o capsulă cu pereți a căror grosime depinde de durata abcesului. Perilezional, creierul este edemațiat.

Complicațiile sînt reprezentate de ruperea în ventriculi a abcesului, de reacția inflamatorie meningiană sau difuză.

Microscopic, abcesul amibian nu are caractere particulare, specifice.

Diagnosticul este stabilit prin identificarea trofozoitilor de *E. histolytica*, care se colorează cu hematoxilină-eozină. Trofozoitii sînt găsiți în special în pereții în curs de formare ai abcesului.

Examenul anatomopatologic decelează, în plus, abces hepatic (de obicei unic), leziuni pulmonare, colice, rectale.

Evoluție. Evoluția amibiazei cerebrale este foarte scurtă, boala fiind fatală adesea după 7—10 zile (Aita, 1968).

Tratament și prognostic. Tratamentul amibiazei cerebrale este mixt. Neurochirurgical, se preferă puncția cu aspirația abcesului. Medicamentele de elecție în amibiaza extraintestinală sînt metronidazolul, clorochina, emetina și dihidroemetina. Nu se cunoaște însă eficacitatea lor în amibiaza cerebrală.

Deși recent, Hughes și colab. (1975) au relatat vindecarea unor abcese multiple, cerebrale și hepato-pulmonare, prin metronidazol și clorochină, nu se cunosc decît cîțiva supraviețuitori din cei peste 100 de bolnavi cu amibiază cerebrală (Duma, 1978).

3.12.2.2. MENINGOENCEFALITA AMIBIANĂ PRIMITIVĂ

Posibilitatea amibelor libere de a produce leziuni ale sistemului nervos central la om a fost sugerată de Culbertson și colab. (1959), care au demonstrat patogenicitatea *Acanthamoebaei* la șoareci și maimuță, prin inoculare intranazală.

Fowler și Carter (1965), Butt (1966) au descris primele cazuri de meningoencefalită amibiană primitivă (MAP) la om.

Amibele libere sînt întîlnite în natură la orice latitudine. Ele preferă mediul apos, favorabil multiplicării și creșterii.

Amibele libere cunoscute ca patogene pentru om sînt din genul *Naegleria*, *Acanthamoeba*, *Hartmannella*.

Amibele din genul *Naegleria* sînt aerobe, fiind sub formă de trofozoit, chist sau flagelat. Numai trofozoitii sînt găsiți în țesuturi sau în fluidele organismului în cursul infecției. Trofozoidul are 10—20 μ diametru; nucleul, cu diametrul de 3—4 μ , are un singur kariozom, înconjurat de un halou clar. Ca și în cazul *E. histolytica*, în trofozoitii din țesuturi sînt adesea incluse hematii sau țesuturi celulare.

Amibele din genul *Acanthamoeba*, aerobe, apar sub formă de trofozoit și chist. Ambele forme sînt prezente în țesuturile infectate.

Și amibele din genul *Hartmannella* sînt aerobe, sub formă de trofozoiti și chisturi.

Contaminarea cu amibele libere, prezente în natură în sol și apă, se face în special prin contactul prelungit cu apa.

Imbolnăvirile apar de predilecție în sezonul cald, după înot într-o apă cunoscută ca infestată cu amibe. De reținut că amibe din genul *Nae-*

gleria au fost descoperite și în apa de robinet (Anderson și Jamieson, 1972). Cazurile de MAP sînt izolate sau izbucnesc în mici epidemii, fiind descrise în Australia, America, Europa (Belgia, Cehoslovacia, Irlanda, Anglia).

Simptomatologie. Boala apare la copii sau tineri anterior sănătoși. În antecedentele imediate, se reține de regulă înotul în ape calde, stătătoare (lacuri termale, bazine încălzite).

Incubația este de 5—7 zile (Duma, 1978). Debutul are loc prin cefalee, febră, vărsături, redoare a cefei. Meningita este consecința invadării spațiului subarahnoidian de către amibe, care se multiplică activ. În una-două zile, se constituie deficite neurologice majore, apar crize convulsive generalizate și comă. Este sugestivă, dacă bolnavul cooperează, descoperirea tulburărilor olfactive (parosmii) sau a ageuziei (Duma, 1978). În alte cazuri, debutul se face prin semne focale de lob temporal sau frontal. Pot apărea semne cerebeloase, paralizii de abducens, modificări pupilare ca o complicație a edemului cerebral intens; uneori, se produce hernierea amigdalelor cerebeloase.

Mai puțin bine conturată și mai rară este forma cronică a MAP. Aspectul clinic seamănă cu cel al meningoencefalitelor tuberculoase.

Poarta de intrare pentru *Naegleria fowleri* — amiba liberă cea mai frecventă în MAP — este mucoasa nazală de la nivelul lamei cribroforme, de unde difuzează, prin nervii olfactivi și tracturile olfactive, spre creier și/sau spre spațiul subarahnoidian (Duma, 1978).

Examine paraclinice. LCR poate fi tulbure, purulent sau sanguino-purulent.

Pleiocitoza este de regulă de ordinul a cîteva mii, în care marea majoritate este deținută de polinucleare.

Prezența hematiilor pledează pentru etiologia naegleriană.

Valorile proteinorahiei sînt mai mari (cîteva sute de mg/100 ml). Glicorahia poate fi scăzută. În lichid sînt prezente amibe.

Scintigrafia cerebrală a fost utilă în cazuri cronice (Robert și Rorke, 1973) cu *Acanthamoeba*.

Electroencefalograma este modificată, difuz sau localizat, cu apariția unei activități lente (Jager și Stamm, 1972; Robert și Rorke, 1973).

Morfopatologie. Macroscopic, creierul este de obicei edemațiat, uneori cu hernierea amigdalelor cerebeloase.

Leptomeningele este opac, cu exsudat purulent la baza creierului, care se extinde spre scizurile sylviane. Zone de necroză hemoragică sînt vizibile în cortexul orbital, în scoarța fronto-temporală, uni- sau bilateral, în cerebel. Nervii și bulbi olfactivi pot fi distruși.

Pe secțiuni, hemoragiile peteșiale și necrozele sînt prezente, în special în cortex.

Necrozele hemoragice pe fața ventrală a lobilor frontali sînt caracteristice pentru MAP.

Leziunile necrotico-hemoragice sînt rar întîlnite în trunchiul cerebral și măduvă.

Microscopic, mucoasa nazală poate prezenta leziuni (hemoragii, necroze).

Elementul cel mai important pentru diagnostic este identificarea amibelor.

Amibeles sînt aglomerate perivascular, precedînd leziunile în dezvoltare, lăsînd în urmă hemoragii și infiltrate de polimorfonucleare (Duma, 1978). Trofozoii (de 10—15 μ) se colorează cu hematoxină-eozină sau cu colorația Masson.

3.12.2.2.1. MENINGOENCEFALITA AMIBIANĂ PRIMITIVĂ PRIN ACANTHAMOEBA SAU HARTMANNELLA

Cazurile certe de MAP sînt mult mai puține. Diseminarea se poate face pe cale hematogenă, de la un focar rinopulmonar sau pe calea nervilor olfactivi.

Clinic, aspectul este de meningoencefalită cu evoluție subacută sau cronică.

În LCR se întîlnește o pleiocitoză de cîteva sute de polimorfonucleare și limfocite, cu proteinorahie moderat crescută. Nu sînt întîlnite, de obicei, amibe în LCR.

Morfopatologie. Durata mai mare a supraviețuirii permite apariția celulelor de inflamație cronică și a gliozei reparatorii. Leziunile encefalului sînt asemănătoare în rest cu cele din MAP prin *Naegleria*, fiind mai frecvente în cortexul cerebral, în cerebel și în nucleii striati.

Bulbii olfactivi sînt rar afectați.

Amibeles apar ca trofozoii sau chisturi.

Tratament și prognostic. Din cei peste 80 de bolnavi cu meningoencefalită amibiană primitivă, numai 2 au supraviețuit (Apley și colab., 1970; Carter, 1972 — cit. de Duma, 1978) — ambele cu *Naegleria fowleri*. Bolnavii au primit Amphotericină B. Evoluția foarte scurtă a bolii impune o schemă de tratament diferită, prin administrarea i.v. a 1 ml/kg corp/zi, în una-două ore. Tratamentul a fost de cîteva săptămîni.

3.12.3. TOXOPLASMOZA

Toxoplasmoza este o boală infecțioasă a omului, mamiferelor și păsărilor, provocată de un protozoar, *Toxoplasma gondi*.

Protozoarul a fost descoperit la animalele de laborator (iepuri, mice rozătoare *Ctenodactylus gondi* din Africa de Nord), de Splendore în Brazilia și Nicolle și Manceaux în Tunis, în același an — 1908. C. Levaditi a studiat encefalita spontană a iepurelui prin *T. gondi* și a sugerat că toxoplasma poate fi o cauză a hidrocefaliei (Frenkel, 1972).

Patogenicitatea pentru om a fost discutată abia din 1937, cînd Wolf și Cowen au descris encefalita toxoplasmozică a nou-născutului.

Introducerea testului Sabin-Feldmann a permis identificarea toxoplasmozei, estimarea prevalenței și distribuției geografice a infecției. S-a observat astfel o răspîndire aproape universală, care ajunge în unele zone tropicale la 90% din populație (Trelles, 1978).

În țările Europei și în SUA, infecția cu toxoplasma ajunge la 30% din populație.

Toxoplasma gondi este un protozoar mobil, de 4—7 microni lungime, din subclasa *Coccidia*. Poate fi întîlnit în forma proliferativă (tro-

fozoit) sau de chist. Trofozoii invadează celulele gazdei, în interiorul cărora se multiplică. Multiplicarea are loc prin utilizarea citoplasmei celulei-gazdă, care este astfel distrusă. Eliberați prin această distrugere, trofozoii pătrund în alte celule, repetind ciclul proliferativ. Sub formă chistică, parazitul poate persista mult timp, creierul și mușchii striati fiind sediile predilecte pentru această infecție cronică și latentă. Chisturile mai pot conține câteva mii de paraziți (merozoiți).

Ciclul său de viață nu este elucidat; se știe însă că gazda definitivă este pisica. În celule epiteliale ale intestinului subțire al pisicii au loc schizogonia și gametogonia, eliminându-se în final, prin fecale, oochisturi. Oochisturile sporulează și pot să se mențină în viață mai multe luni în sol.

Omul achiziționează *T. gondi* prin ingerarea chisturilor (din carnea contaminată, și care nu a fost preparată la o temperatură de peste 66°C, suficientă pentru a omorî chisturile sau oochisturile) vehiculate din sol de diverși vectori pe alimente. Inocularea se poate face accidental, în laborator, prin înțepare cu material contaminat sau după transfuzii de sânge, în special de leucocite (*T. gondi* nu parazitează eritrocitul matur). În transmitere transplacentară sau accidentală sînt implicați probabil trofozoii (Couvreur și Desmonts, 1978).

Deși infecția toxoplasmozică la om este frecventă, boala clinică se întâlnește destul de rar. Toxoplasmoza poate fi dobîndită sau congenitală.

3.12.3.1. TOXOPLASMOZA DOBÎNDITĂ

Toxoplasmoza dobîndită, aparentă clinic, poate lua aspectul unei limfadenite sau să fie asemănătoare unei mononucleoze infecțioase. Lezarea viscerală — pneumonie, hepatită, miocardită — survine rar. Meningoencefalita poate urma unei toxoplasmoze generalizate simptomatice sau să fie manifestarea de debut a bolii.

Din punct de vedere patogen, meningoencefalita poate să rezulte: a) prin diseminarea Toxoplasmei în cadrul infecției generalizate; b) ca o manifestare de hipersensibilizare, la ruperea chisturilor; c) ca o recădere infecțioasă, în special la bolnavi cu limfoame, sub corticoterapie (Frenkel, 1972).

Predilecția *Toxoplasmei* pentru creier a fost remarcată, localizarea cerebrală fiind secundară ca frecvență, după cea miocardică. Pe de altă parte, particularitățile reacțiilor imune — anticorpice și celulare — în nevrax conferă acestuia o vulnerabilitate ridicată.

Simptomatologie. În forma acută, semnele pot fi de encefalopatie progresivă, cu apariția precoce a comei și deces în câteva zile sau săptămîni. Alteori, se adaugă semne meningiene, în general moderate, cu modificări reduse la ușoară pleiocitoză și hiperproteinorahie în LCR. În formele subacute sau cronice, aspectul poate fi de proces înlocuitor de spațiu, cu localizare unică sau multiplă. Peste o treime din cei 45 de bolnavi cu toxoplasmoză dobîndită cu manifestări cerebrale aveau semne de focar și/sau de hipertensiune intracraniană (Townsend și colab., 1975).

Mai rar, encefalita cronică poate evolua cu remisiuni, spontane sau obținute sub tratament. Encefalita cronică a mai fost descrisă la bolnavi cu hemopatii maligne, sub corticoterapie masivă, fiind considerată ca dependentă de deprimarea imunității celulare, ceea ce permite proliferarea trofozoitelor. Lavand și colab. (1979) au comunicat primul caz în care o poliradiculonevrită a apărut în cursul unei toxoplasmoze evolutive.

Morfopatologie. Macroscopic, creierul este cel mai adesea nemodificat. Alteori sînt vizibile pe secțiuni zone de necroză de dimensiuni variabile, care la unii pot avea puncte hemoragice.

Leptomeningele poate fi îngroșat și opac.

Microscopic, leziunea fundamentală este nodulul microglial. Centrul nodulului este necrozat, fiind înconjurat de un infiltrat cu polimorfonucleare și de o proliferare microglială intensă. Dacă nodulii sînt vechi, în ei se poate depune calciu. Pot fi întîlniți în creier, cerebel și măduvă.

Trofozoitii, rar prezenți, sînt de obicei în apropierea leziunilor necrotice.

Diagnostic. Testele serologice. Testul de culoare Sabin-Feldmann, reacția de fixare a complementului, reacția de aglutinare, metoda imunofluorescenței indirecte, reacția de imunofluorescență pentru IgM sînt cele mai utilizate. Studiile recente urmăresc detectarea anticorpilor specifici IgM, care apar în primele săptămîni de boală și dispar în cîteva luni, demonstrînd astfel infecția acută. Anticorpii IgG persistă ani de zile, detectarea într-un titru scăzut semnificînd o infecție cronică.

Izolarea parazitului prin inocularea la șoarece a LCR, a singelui sau trituratelor din biopsie (creier, mușchi striat, ganglion limfatic) necesită mai multe săptămîni.

Diagnosticul histologic, în special din biopsia musculară, poate permite rapid identificarea parazitului.

Diagnosticul encefalitei toxoplasmoze este sprijinit de depistarea semnelor de toxoplasmoză generalizată (febră, limfadenopatii, hepatosplenomegalie). Aproape jumătate din numărul bolnavilor au o hemopatie malignă, fiind sub imunodepresoare; simptomatologia nervoasă este atribuită mai curînd bolii de bază sau unei leucoencefalopatii multifocale progresive. Singurul semn specific este coriorretinita, dealtfel rară în toxoplasmoza dobîndită.

Evoluție și prognostic. Cel mai adesea evoluția este subacută sau cronică.

Evoluții letale, în scurt timp, sînt posibile.

Ameliorări sau chiar remisiuni durabile, fără tratament, sînt de asemenea cunoscute. Prognosticul este rezervat în prezent, în contextul apariției frecvente a toxoplasmozei la un bolnav neoplazic.

Tratament. Asocierea pirimetamină-sulfadiazină este cea mai eficientă. Posologia este de 100 mg în prima zi și de 25—50 mg în zilele următoare, pentru pirimetamină, și de 2 g/zi pentru sulfadiazină (Couvreur și Desmonts, 1978). Dacă evoluția este favorabilă, se poate continua cu Spiramycină, 3 g/zi. Tratamentul imunodepresor, la care este adesea supus bolnavul, va trebui reanalizat și întrerupt, dacă este posibil.

3.12.3.2. TOXOPLASMOZA CONGENITALĂ

Toxoplasmoza congenitală este rezultatul transmiterii transplacentare a toxoplasmozei, în cursul unei toxoplasmoze acute a mamei. Dacă îmbolnăvirea survine în ultimul trimestru al sarcinii, 65% din copii vor fi infectați, dar majoritatea cazurilor vor fi inaparente clinic (Couvreur și Desmonts, 1978). Gravitatea deosebită a toxoplasmozei congenitale este corelată cu o îmbolnăvire a gravidei în primul trimestru al sarcinii.

Infecțiile cronice, latente, ale mamei nu determină toxoplasmoză congenitală.

Simptomatologie. Tetrada diagnostică Sabin este constituită din convulsii + corioretinită + hidrocefalie + calcificări cerebrale.

Convulsiile sînt primul semn de boală la jumătate din bolnavi. Hidrocefalia, rar prezentă la nou-născut, este de obicei diagnosticată în primele luni; corioretinita, uni- sau bilaterală, este surprinsă de obicei în faza inactivă, cicatriceală. În faza activă, în vitros există exsudat, care, după resorbție, permite observarea unei retine și coroides modificate, cu sărăcie vasculară și zone necrotice vasculare.

Alte semne mai frecvente: microcefalia, întârzierea psihică, deficite motorii.

Couvreur și Desmonts (1978) descriu următoarele cinci moduri diferite de prezentare a toxoplasmozei congenitale:

- a) Boală neonatală
- b) Boală evidentă în primele luni de viață
- c) Sechelă, descoperită în copilărie sau adolescență
- d) Infecție subclinică, demonstrată prin investigația serologică de rutină
- e) Recădere a unei toxoplasmoze congenitale cunoscute.

Considerăm utilă o prezentare succintă a acestora:

a) Boala neonatală este de regulă gravă, cu hepatosplenomegalie, icter, hemoragii cutanate. Convulsiile, bombarea fontanelei, hidrocefalia, nete la unii bolnavi, sînt mai puțin evidente la alții.

b) Boala este mai gravă la prematuri. La cei născuți la termen, alături de hepatosplenomegalie, icter, adenopatii, apar hidrocefalia și corioretinita.

c) Boala este descoperită fie cu ocazia unui examen de rutină, în școli, al acuității vizuale, la cei cu ambliopie și cicatrice retiniene, sau cînd se investighează bolnavi care prezintă convulsii, deficite neurologice, hidrocefalie stabilizată.

d) Infecția subclinică este relevată serologic la un număr foarte mare de copii născuți de mame cu toxoplasmoză acută sau într-o investigație de masă. Probabil, infecția subclinică toxoplasmozică este cauza unor sindroame de disfuncție cerebrală minimă a copiilor.

e) Recăderile sînt de obicei oculare, existînd însă și posibilitatea unor recăderi cerebrale (convulsii sau semne de hipertensiune intracraniană, care apar tardiv la un copil cunoscut cu corioretinită toxoplasmozică).

În toxoplasmoza acută, LCR poate fi xantocromic. Lichidul ventricular are uneori o cantitate de proteine mult mai mare decît cel spinal, diferență evocatoare pentru obstrucția apeductului.

Toxoplasma poate fi izolată din LCR.

Radiografia craniului. Aproximativ jumătate din cazurile clinice de toxoplasmoză congenitală au calcificări intracraniene. Dimensiunile, localizarea și forma calcificărilor sînt diverse. Pot fi calcificări nodulare, liniare, rotunde, policiclice, „în semilună”, de dimensiuni de la 1 sau peste 10 mm. Cele „în semilună” sînt localizate în special în nucleii striati și talamus. Calcificările sînt de obicei supratentoriale.

Ventriculografia relevă hidrocefalia internă, precizează eventuala obstrucție și grosimea mantiei cerebrale.

Cisternografia sau ventriculografia izotopică sînt de asemenea utile.

Tomografia axială computerizată este în prezent considerată ca oferind cele mai multe date pentru abordarea chirurgicală a hidrocefaliei în toxoplasmoză.

Electroencefalograma. În toxoplasmoza congenitală cu semne neurologice, EEG este disritmică, cu unde lente din banda *delta* și paroxisme de unde ascuțite și vîrfuri. În cazurile cronice, fără semne neurologice, EEG este de obicei nemodificată.

Morfopatologie. Leziunile cerebrale diferă în formele acută, sub-acută și cronică.

În encefalita acută și subacută sînt prezenți atît trofozoii, cît și chisturile.

Macroscopic, meningele este îngroșat. În creier, sînt zone de encefalomalacie și noduli cu diametrul de cîțiva milimetri, diseminați. Hidrocefalia ventriculilor laterali, cu obstrucția apeductului, poate fi evidentă.

Microscopic, după Frenkel (1972), leziunile sînt următoarele:

- a) Necroze ale celulelor, prin proliferarea trofozoitelor.
- b) Necroze după ruperea chisturilor.
- c) Infarctizări după procese de vasculită prin proliferare a intimei, cu trofozoii în celulele endoteliale sau în lumen.
- d) Ulcerație și necroză periventriculară și periapeductală.

În toxoplasmoza congenitală cronică apar atrofie corticală, de intensitate variabilă, hidrocefalie prin obstrucția apeductului Sylvius, calcificări intracraniene și chisturi.

Caracteristică pentru toxoplasmoza congenitală este asocierea leziunilor periventriculare și periapeductale cu obstrucția apeductului (Couvreur și Desmonts, 1978).

Diagnostic diferențial. Se face cu alte encefalite în care pot apărea calcificări intracraniene și leziuni oculare, ca boala cu incluzii citomegalice; corioretinita este asemănătoare cu cea din toxoplasmoza congenitală. Ca alte semne, apar hidrocefalie, hepatosplenomegalie, întîrziere psiho-motorie, diplegie spastică. Radiografic — calcificări intracraniene, periventricular.

Tratament. Orice toxoplasmoză congenitală depistată în primul an de viață trebuie tratată. După un an, chimioterapia se face numai în cazul unei recăderi.

Asocierea pirimetamină (0,5 mg/kilocorp/zi) — sulfadiazină (30—50 mg/kilocorp/zi) este continuată în 3—5 serii de 21 de zile, care alternează cu Spiramycină 100 mg/kilocorp/zi, una-două luni. Se pot adăuga corticosteroizi (Couvreur și Desmonts, 1978).

Recăderile beneficiază de un tratament similar.
 Chimioterapia nu este utilă în toxoplasmoza cronică.
 Hidrocefalia beneficiază adesea de intervenția neurochirurgicală.

BIBLIOGRAFIE

- AITA J. A. — Manifestări neurologice în bolile generale. Edit. medicală, București, 1968, p. 555.
- ANDERSON K., JAMIESON A. — *Lancet*, 1972, i, 902—903.
- APPLEY I. și colab. — *Brit. med. J.*, 1970, 1, 596—599.
- BERNER H. — *Klin. Pediat.*, 1975, 187, 401.
- CARUNTU FL., JIPA G. — Diagnosticul bolilor febrile. Edit. medicală, București, 1964.
- COUVREUR J., DESMONTS G. — Toxoplasmosis. În: „Handbook of Clinical Neurology”, vol. 35, North-Holland Publ. Comp., Amsterdam-New York, 1978, p. 115.
- DRĂGĂNESCU ST. — Neurologia, vol. 2 (ed. A. Kreindler), Edit. Medicală, București.
- DUMA R. J. — Handbook of Clinical Neurology, vol. 35, North-Holland Publ. Comp., Amsterdam-New York, 1978, p. 25.
- ESCOBAR A., NIETO D. — Parasitic diseases. În: „Pathology of the Nervous System”, vol. 3, (ed. J. Minckler), McGraw-Hill Comp. New York, 1972, p. 2503.
- FRENKEL J. K. — Toxiplasmosis. În: „Pathology of the Nervous System vol. 3 (ed. Munckles), 2521.
- FWLER M. V., CARTER R. F. — *Brit. med. J.*, 1965, 2, 740.
- HUGHES F., FAHNLE S. T., SIMON J. L. — *J. Pediat.*, 1975, 86, 95.
- JAGER B. V., STAMM I. — *Lancet*, 1972, ii, 1343.
- LAVAUD J. și colab. — La Nouv. Presse Med., 1979, 2, 131.
- LEREBOULLET J. — Parasitoses des centres nerveux. În: „Traité de médecine”, vol. 16, (ed. A. Lemierre), Masson et Cie, Paris, 1946, p. 24.
- LOMBARDO L. și colab. — *J. Neurosurg.*, 1964, 21, 704.
- RASLAVICIUS P. A. — Parasitic Infections. În: „Neuropathology”, (ed. C. G. Tedeschi), J. & A. Churchill, Londra, 1970, p. 509.
- ROBERT V. B., RORKE L. B. — *Ann. intern. Med.*, 1973, 79, 174.
- SMITSKAM P. H., WOLTHUIS F. H. — *Brit. med. J.*, 1971, 2, 714.
- TRELLES J. O. — Parasitic Diseases and Tropical Neurology. În: „Handbook of Clinical Neurology”, vol. 35, North-Holland Publ. Comp., Amsterdam-New York, 1978, p. 1.
- TOWNSEND J. Y., WOLINSKY J. S., BARINGER J. R., JOHNSON P. C. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1975, 32, 335.
- VIETZKE G. — Malaria and Other Protozoar Diseases, Handbook of Clinical Neurology, vol. 35, North-Holland Publ. Comp., Amsterdam-New York, 1978, p. 143.

3.13. NEUROSIFILISUL

Sifilisul este o boală infecțioasă cronică, produsă de un parazit, *Treponema pallidum*. Omul este singura gazdă naturală a *Treponemei pallidum*, factori genetici, imunologici și hormonalți afectând susceptibilitatea pentru infecție și evoluția ulterioară a bolii.

Treponema pallidum a fost descoperită, în 1905, de Schaudinn și Hoffmann în sîngele și leziunile cutanate ale sifiliticilor. În 1913, Noguchi și Moore demonstrează prezența *Treponemei pallidum* în creierul celor cu paralizie generală.

Parazit gram-negativ, greu colorabil, spiralat și avînd mișcări tinuopectice, *Treponema pallidum* are o structură complexă la examenul electropnoptic. Deosebit de importantă este membrana exterioară, de natură

glucidolipidopoli-peptidică, suport al antigenelor de suprafață, cele mai specifice. Integritatea membranei exterioare este esențială pentru supraviețuirea treponemei. *Treponema pallidum* este foarte sensibilă la temperaturi de 41,5—42°, ceea ce a condus la introducerea piretoterapiei în unele forme de sifilis (Wagner—Jauregg, 1917). Parazitul se reproduce prin sciziparitate izotipică sau anizotipică, la fiecare 30—33 de ore, fapt fundamental în penicilinoterapie.

După inoculare și multiplicare locală, *Treponema pallidum* ajunge rapid în ganglionii limfatici regionali și difuzează pe cale sanguină și limfatică (treponemie). Se realizează o difuzare în țesuturile organismului, fără ca această invazie să fie simultană pentru toate țesuturile. Prezența treponemelor, care se multiplică în țesuturile gazdei, produce infiltrate cu limfocite și plasmocite, concentrate mai ales în limfaticele perivascularare și în pereții vaselor. Arterita micilor vase poate duce la obliterarea lumenului, suprimarea irigației sanguine și distrugere tisulară.

Fibroblaștii înlocuiesc limfoplasmocitele, iar leziunea evoluează spre fibroză și cicatrizare. Acest mecanism este fundamental pentru toate stadiile sifilisului, indiferent de organul afectat (Storm—Mathisen, 1978).

Sînt stabilite astfel numeroase focare metastatice, printre altele și în sistemul nervos central. Treponemele din focarele metastatice sînt probabil distruse în cele mai multe cazuri, însă uneori sînt numai inactivate (latente), putînd provoca manifestări clinice tardive.

Periodicizarea sifilisului dobîndit se face în următoarele stadii:

a) Sifilis recent, care include toate simptomele și semnele din primii 2 ani ai infecției, cuprinzînd perioada primară, secundară și perioada latentă.

b) Sifilis tardiv, incluzînd simptomatologia apărută la peste 2 ani după infecție, manifest clinic sau latent (tardiv).

În ceea ce privește sifilisul congenital, ce rezultă după transmiterea transplacentară a treponemei, este divizat arbitrar în sifilis recent, aparent în primii 2 ani de viață, și sifilis tardiv, întîlnit după 2 ani.

Ca evoluție a sifilisului, din materialul Clinicii din Oslo (Boeck Bruusgaard), reiese că 15% din bolnavi prezintă sifilis benign tardiv, 10% sifilis cardio-vascular și 6,5% neurosifilis.

Diagnosticul serologic al sifilisului rezidă în demonstrarea unor anticorpi nespecfici (reagine) și/sau specifici treponemici.

Pentru a interpreta rezultatele serodiagnosticului este necesară cunoașterea anticorpilor serici și a antigenelor treponemice care îi induc.

Structura antigenică a *Treponemei pallidum*, incomplet clarificată, include:

1. un antigen polizaharidic, foarte specific, anticorpul corespunzător fiind evidențiat prin testul Nelson—Mayer;
2. un antigen lipidic, care induce anticorpul nespecific, detectat prin reacțiile „clasice” (Wasserman, VDRL);
3. antigenul proteic de grup, prezent la toate speciile de treponeme, inclusiv la cele nepatogene pentru om;
4. antigenele care provoacă apariția anticorpilor demonstrați prin imunofluorescență (FTA, FTA 200, FTA—ABS).

Reaginele — anticorpi depistați prin serologia „clasică”, induși de antigenul lipidic — apar la 10—20 de zile după debutul șancrului și sînt

în cantitate mare în perioada sifilisului secundar. Pot scădea spontan după această perioadă, chiar în absența tratamentului, ceea ce explică de ce seroreacțiile clasice pot fi negative în localizările tardive (aortită, tabes). Alți bolnavi, deși corect tratați, pot rămâne indefinit pozitivi.

Antigenul lipidic, fiind prezent în țesuturile normale, umane și animale, în special în inimă și ficat, ca și în unele bacterii, poate fi eliberat în multe alte împrejurări, determinând apariția reaginelor și deci reacții fals-pozitive.

Redăm după Rook (1972) unele situații în care pot apărea false reacții pozitive: malaria, lepra, tifosul, unele infecții ale tractului respirator, pneumonia virală, tuberculoza pulmonară activă, hepatita epidemică, endocardita bacteriană subacută, leptospiroza, mononucleoza infecțioasă, varicela, parotidita epidemică, colagenoze, și în special lupusul eritematos diseminat, sarcina.

Anticorpii imobilizanti, dirijați contra antigenului polizaharidic, specific treponemei patogene, apar la 24—40 de zile după debutul șancrului. Au niveluri ridicate în toate perioadele sifilisului netratat. Tratamentul precoce duce la dispariția lor la cea mai mare parte a bolnavilor. Pot persista la unii bolnavi tratați tardiv sau cu ocazia unei afecțiuni viscerale.

Anticorpii decelați prin imunofluorescență (FTA, FTA 200, FTA—ABS) apar din primele zile și evoluează asemănător cu cei imobilizanti. Sînt decelați în niveluri joase în cursul și după tratament, dar s-a observat că pot persista nelimitat la un număr mare de bolnavi tratați corect și la timp. Din această cauză, pot fi singurul stigmat al infecției sifilitice.

Lichidul cefalorahidian. Lichidul cefalorahidian este indicatorul sensibil al existenței neuroinfecției sifilitice active, reflectînd inflamația meningelui; pleiocitoza și hiperproteinorahia corespund infiltrării leptomeningelui cu limfocite și plasmocite.

Triada modificărilor LCR în neurosifilis este reprezentată de pleiocitoză + creșterea proteinorahiei + pozitivitatea reacțiilor pentru sifilis.

Pleiocitoza poate apărea chiar din primele săptămîni ale infecției sifilitice, precedînd pozitivarea testelor serologice. De obicei sînt între 200 și 300 de celule/mm³, în majoritate limfocite, cu cîteva plasmocite și alte mononucleare. În cazul remisiunii spontane sau postterapeutice, pleiocitoza este prima care tinde să dispară.

Creșterea proteinorahiei este obișnuit moderată, nedepășind valori de 200 mg/100 ml.

În special sînt crescute fracțiunile globulinice, fapt demonstrabil prin electroforeză și imunoelectroforeză. Hiperproteinorahia se instalează odată cu pleiocitoza, însă valorile se normalizează mai tardiv, în cazul remisiunii. Studiile clasice ale lui Kabat și colab. (1948) au arătat că bolnavii cu neurosifilis prezintă în medie un procentaj de gamma-globuline de 33%, față de 8—10%, valoare considerată normală. Ulterior, Yahr și colab. (1954) relevă că 74% din bolnavii cu neurosifilis au o creștere a gamma-globulinei lichidiene. Nivelurile IgG și IgM pot fi crescute, sugerîndu-se că determinarea lor cantitativă este utilă în stabilirea activității bolii (Oxelius și colab., 1969).

Dacă sub tratament numărul de celule și proteinorahia se normalizează, este aproape certă neprogresivitatea simptomatologiei. Reapariția pleiocitozei și a hiperproteinorahiei anunță recăderea clinică.

Reacțiile pentru sifilis aplicate în ser pot fi folosite și pentru examinarea LCR.

Dacă reacțiile sînt negative în ser, extrem de rar ele pot fi pozitive în LCR (Storm—Mathisen). După opinia lui Thivolet, nu există nici un exemplu de reacții pozitive în LCR, cu serologie negativă.

Reacțiile coloidale, dintre care cea mai răspîndită este cu aur coloidal, sînt puțin utilizate în prezent. Un semn caracteristic ar fi devierea spre stînga (curbe de tip „paretic“).

Treponema invadează sistemul nervos central după un interval de 3—18 luni de la primoinfecție. Etapa inițială în afectarea nevrxului este reprezentată de meningită, considerată prezentă la aproximativ 25% din toate cazurile de sifilis. De obicei, această meningită este asimptomatică, fiind descoperită prin examenul lichidului cefalorahidian.

Evoluția meningitei este variabilă: ea poate persista sub același aspect asimptomatic și determina tardiv lezarea nevrxului sau poate retroceda spontan. Extrem de rar este manifestă prin apariția unor paralizii de nervi cranieni, convulsii, semne de leziune vasculară asociată.

S-a dovedit că o meningită, deși variabilă ca activitate, este constant regăsită în toate formele de neurosifilis. În același timp, meningita sifilitică constituie cea mai cronică formă de meningită la om, multe din aspectele morfopatologice, atribuite ca specifice sifilisului sistemului nervos, exteriorizînd în fapt cronicitatea reacției meningiene.

Pentru evoluția viitoare a bolnavului, meningita asimptomatică reprezintă o veritabilă placă turnantă. Depistarea și tratamentul corect duc la prevenirea neurosifilisului simptomatic. În absența acestor măsuri, o parte dintre bolnavi vor prezenta sifilis meningovascular sau parenchimos. Dacă examenul LCR este negativ la 2 ani după primoinfecție, se consideră că numai 5% din bolnavi au șansa de a dezvolta neurosifilis, proporție care se reduce la 1% dacă LCR este normal și după 5 ani (Adams și Victor, 1977). Nu se cunosc însă stadiile intermediare între meningita sifilitică asimptomatică și formele tardive de sifilis parenchimos.

Evoluția neurosifilisului poate fi redată într-o diagramă simplificată după Adams și Victor (fig. 144).

Clasificarea actuală a neurosifilisului este bazată pe cea propusă de Merritt:

1. Neurosifilisul asimptomatic
2. Neurosifilisul meningian
3. Neurosifilisul vascular (meningovascular)
4. Neurosifilisul paretic (paralizia generală, demența paralytică)
5. Tabesul (*Tabes dorsalis*)
6. Atrofia optică sifilitică
7. Neurosifilisul medular (pahimeningita spinală hipertrofică, paraplegia spastică Erb, amiotrofia sifilitică)
8. Gomele cerebrale și medulare.

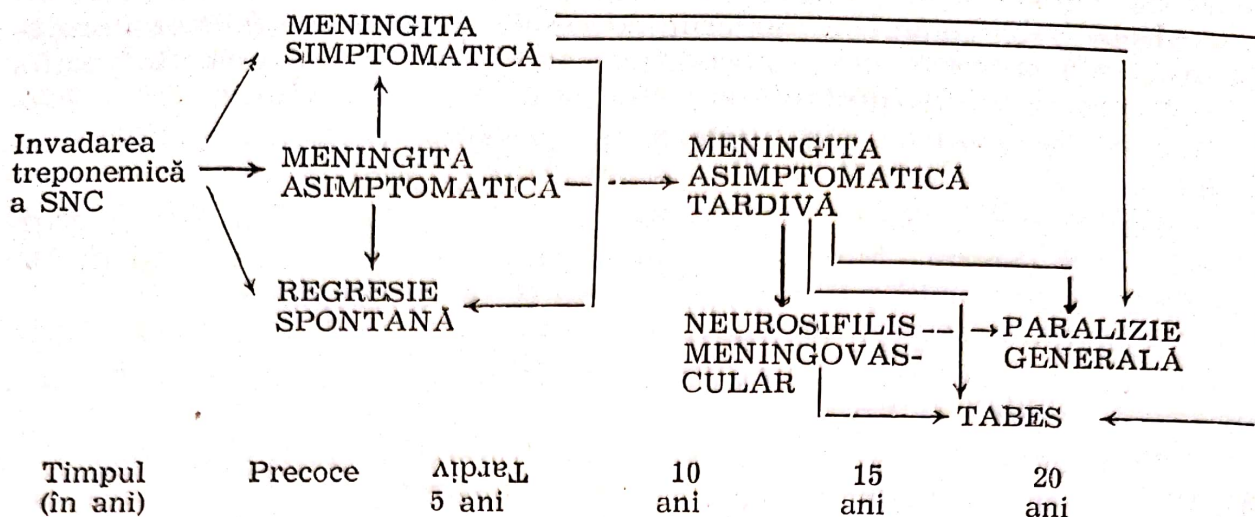


Fig. 144 — Diagrama simplificată a evoluției în timp a neurosifilisului (după Adams și Victor).

Trebuie relevat, conform cu cele subliniate de Adams și Victor, că la examenul necropsic aceste sindroame clinice se găsesc pure în mod excepțional.

3.13.1. NEUROSIFILISUL ASIMPTOMATIC

În această formă, prin definiție, lipsește simptomatologia subiectivă și obiectivă, însă la unii bolnavi pot fi prezente modificările pupile (Adams și Victor).

Poate fi întâlnit în stadiul latent recent sau în cel latent tardiv.

Diagnosticul este posibil numai prin decelarea modificărilor specifice ale lichidului cefalorahidian.

Depistarea și tratamentul persoanelor cu neurosifilis asimptomatic permit prevenirea celorlalte forme de neurosifilis. În caz contrar, la o parte din bolnavi, după o perioadă de timp variabilă, vor apărea manifestări neurologice, care pot fi atribuite tipurilor simptomatice de neurosifilis.

3.13.2. MENINGITA SIFILITICĂ

Meningita este prima etapă a infecției sifilitice a sistemului nervos, întâlnită la aproximativ 25% din bolnavii de sifilis, ea fiind însă în marea majoritate a cazurilor asimptomatică.

Invadarea meningelui poate surveni în orice moment după infecția primară, Șt. Nicolau relevând chiar în cursul perioadei primare o pleiocitoză discretă (5—10 limfocite/mm³).

Simptomatologia este cel mai frecvent manifestă în primii doi ani, fiind caracterizată prin cefalee, redoare a cefei, obnubilare, confuzie, agitație psihică, mai rar febră. Absența febrei este un criteriu de diferențiere față de meningita tuberculoasă, care este mai frecvent febrilă. Pot fi întâlnite semne de hipertensiune intracraniană, inclusiv ede-

mul papilar. La acestea se pot adăuga, prin procesul de meningită bazală, paralizii ale nervilor cranieni, afectați adesea imediat după emergența din trunchiul cerebral. Pe primul loc, figurează paralizii ale nervilor oculomotor comun și abducens. Paraliziile sînt unice sau multiple.

Paralizia nervului oculomotor este adesea incompletă, fibrele pupilomotorii și cele pentru dreptul intern fiind în mod particular vulnerabile. Sînt apoi afectați, în ordine, nervii VII, V, VIII, XII, X, XI (Brain). Semnul Argyll-Robertson este adesea prezent.

Prezența meningitei pe convexitatea emisferelor poate duce la manifestări de focar de tipul crizelor convulsive, al afaziei sau la deficite motorii de tip monoparetic sau hemiparetic.

Afectarea leptomeningelui din regiunea optochiasmatică poate fi urmată de atrofie optică. Unele semne pot fi atribuite leziunii hipotalamice (obezitate, diabet insipid etc.). Uneori, apare hidrocefalie.

Examenul lichidului cefalorahidian — prin definiție anormal în toate cazurile — evidențiază, alături de o creștere a presiunii, o pleiocitoză moderată, de obicei sub 100 de mononucleare/mm³, hiperproteino-rahie, cu hipergammaglobulinorahie, uneori scăderea glicorahiei. Reacțiile pentru sifilis sînt pozitive în ser și LCR.

Evoluția este de obicei prompt favorabilă sub penicilinoterapie, însă sînt posibile și remisiuni spontane.

3.13.3. NEUROSIFILISUL MENINGOVASCULAR

Neurosifilisul meningovascular poate deveni manifest după cîteva luni de la infecția sifilitică sau într-o perioadă ulterioară. În cele mai multe cazuri, simptomatologia clinică este evidentă la 5—10 ani după infecție. Simptomatologia va depinde de localizarea, de obicei multiplă, a leziunilor.

Morfopatologie. Leziunea arterială principală este endarterita obliterantă, descrisă și considerată de Heubner (1874) ca fiind patognomonică pentru sifilis.

Microscopic, în prima etapă apare o infiltrare intensă a adventiceii cu limfocite și plasmocite. Urmează o proliferare marcată a intimei, cu dezintegrarea fibrelor elastice interne și hiperplazia endoteliului. Dacă procesul de periarterită — cum trebuie considerată implicarea arterială — continuă, media este afectată și se produce o panarterită, lumenul arterial fiind, prin îngroșarea intimei, în primul rînd, îngustat sau obliterat total (endarterită obliterantă). Tromboza arterială are drept consecință ischemia teritoriului cerebral sau medular irigat.

Se consideră că invadarea adventiceii are loc prin limfaticele arteriale, treponemele fiind prezente în limfatice în perioadele precoce ale bolii.

Endarterita poate determina și ruptura vasului, cu producerea unei hemoragii.

Vasele cel mai frecvent afectate sînt artera cerebrală medie și ramurile sale, cerebrala posterioară, mai rar cerebrala anterioară sau arterele sistemului vertebro-bazilar.

Simptomatologia cerebrală. Datorită particularităților de localizare cerebrală, cea mai frecventă manifestare este hemiplegia, consecință a ocluziei cerebrale medii sau a uneia dintre ramurile sale. Hemiplegia sifilitică era în trecut comună la adulții tineri, dar este foarte rar acceptată în prezent.

Debutul hemiplegiei este de obicei brutal, eventual cu pierderea conștiinței. Celelalte sindroame vasculare nu au nimic particular.

Simptomatologia medulară. Tromboza arterei spinale anterioare duce de obicei la apariția bruscă a paraplegiei și tulburărilor sfincteriene, leziunea fiind de cele mai multe ori toraco-lombară.

Tromboza arterei spinale posterioare este mai rar întâlnită, tabloul clinic fiind cel cunoscut.

În ambele localizări se pot asocia semne meningiene.

Examenul LCR este de regulă anormal, cu pleiocitoză, hiperproteinoză și reacții pozitive pentru sifilis.

În ceea ce privește prognosticul, semnele neurologice care se mențin după 6 luni rămân de obicei permanente, dar tratamentul adecvat va preveni alte episoade.

Dacă atacurile vasculare se repetă, deși bolnavul a fost corect tratat, devine necesară considerarea altei etiologii.

3.13.4. PARALIZIA GENERALĂ (DEMENȚA PARALITICĂ)

A fost descrisă de Bayle, în 1822, care a remarcat arahnoidita, hidrocefalia și ependimita granulară. Termenul de paralizie generală a fost introdus de Delaye, în 1824, etiologia sifilitică fiind avansată de Es-march și Jessen, în 1857. Nissl și Alzheimer, independent, în 1904, au stabilit aspectele microscopice ale acestei meningoencefalite cronice.

Odată cu descoperirea de către Noguchi și Moore a *Treponemei pallidum* în creierul celor cu demență paralytică, etiologia bolii a fost definitiv elucidată (1913).

Morfopatologie. *Macroscopic*, modificările meningelui sînt întotdeauna evidente. Leptomeningele apare îngroșat, cu transparența dispărută și cu o aderență mare de cortex, de care se separă cu dificultate. Afec-tarea este mai netă în lobii frontali.

Dacă evoluția a fost mai îndelungată, atrofia corticală este ușor de observat. Circumvoluțiile sînt subțiri, atrofici, cu șanțurile dintre ele lărgite, cu hidrocefalie externă secundară acestei atrofii. Modificările, de obicei, predomină în lobii frontali.

Pe secțiune, se vede dilatarea ventriculilor, mai accentuată la nive-lul coarnelor frontale și al ventriculului III. Lărgirea ventriculului III este posibilă prin atrofia formațiunilor diencefalice, și în primul rînd a talamusului și hipotalamusului.

Se văd, mai ales pe suprafața ventriculului IV, granule care pro-truzionează.

Uneori, *dura mater* apare îngroșată, cu o tentă hemoragică pe su-prafața internă (pahimeningită hemoragică internă).

Un test aproape specific paraliziei generale (excepția o formează unele cazuri de tripanosomiază), care se poate efectua pe creierul proaspăt secționat, este cel cu sulfură de amoniu. După imersiunea fragmentelor de cortex frontal în sulfură de amoniu, apar puncte și dungii brune-negre pe suprafața de secțiune (datorită sulfurii de fier), reflectând prezența pigmentului feric.

În afara nevraxului, este evidentă adesea aortita asemănătoare celei ateromatoase.

Microscopic, modificările patologice constau în:

1. Reacție inflamatorie perivasculară și meningiană. Exsudatul inflamator este de regulă predominant în scoarța frontală și în cea a polului temporal.

2. Alterări degenerative ale parenchimului nervos, cu dezorganizarea arhitecturii corticale și neuronofagie.

3. Reacție glială, cu hipertrofia microgliei în formă de „bastonaș” și proliferare a astrocitelor.

4. Depunerea pigmentului feric, în formă de „spiculi”, în endoteliul capilarelor, în celulele gliale sau liber în țesuturi.

5. Prezența spirochetelor în cortex și mai rar în meningele lobului frontal.

În cortex, spirochetele sînt dispuse difuz sau se aglomerează perivascular.

Incidență. Se apreciază că aproximativ 5% din bolnavii de sifilis netratați vor face paralizie generală. Predilecția pentru sexul masculin este manifestă (5/1).

Perioada de latență între primoinfecție și debutul paraliziei generale este cuprinsă între 10 și 20 de ani, cu rare excepții.

Incidența cea mai mare este între 30 și 50 de ani. Îmbolnăvirile apărute sub 25 de ani vor fi în primul rînd evaluate ca paralizie generală congenitală.

Simptomatologie. Semnele cele mai importante ale demenței paralitice sînt bineînțeles psihice, obiectivate prin examenul psihiatric și testele psihometrice. Semnele neurologice sînt însă prezente, la un număr mare de bolnavi, în primul stadiu.

Merritt descrie o evoluție a bolii în trei stadii: 1) incipient; 2) de dezvoltare a psihozei; 3) terminal.

Debutul poate fi insidios sau brusc. În cazul debutului brusc, sînt posibile semne neurologice tranzitorii — convulsii, deficite motorii, afazie — sau, fără a exista precesiunea semnelor de mai sus, o persoană „sănătoasă” devine psihotică.

Debutul insidios se face prin modificări subtile ale personalității și ale activității psihice.

Treptat, bolnavul se deteriorează psihic, forma clinică cea mai comună fiind o disoluție globală, cu confuzie, pierderea memoriei și a raționamentului.

În perioada terminală, sînt frecvente crizele epileptice, deficitele motorii tranzitorii sau, mai rar, atacurile de afazie tranzitorie.

Bolnavul devine incontinent, grabatar, stadiul terminal durînd de la cîteva luni la cîteva ani. Starea bolnavului, în acest stadiu, a sugerat denumirea de paralizie generală.

Semnele neurologice, deși nu sînt numeroase, formează împreună cu cele psihice un ansamblu caracteristic. Modificările pupilare, incluzînd și semnul Argyll-Robertson, sînt întîlnite la 90%.

Bolnavul are tremurături localizate la pleoape, limbă, degete sau, mai rar, la musculatura extremităților și trunchiului.

Apar disartrie și tulburări de scris, la care tremorul are o contribuție majoră. Semnele de lezare a cordoanelor posterioare sau laterale ale măduvei sînt uneori prezente. Paralizii de nervi cranieni sînt rare. Atrofia optică survine la aproximativ 5%.

Același proces patologic survine și la nivel medular, cu tromboza arterelor spinale și infarctizarea teritoriului medular aferent.

Reflexele miotatice pot fi exagerate (leziuni ale cordoanelor laterale), diminuate sau absente în forma tabetică. Uneori este prezent semnul Babinski.

Diagnosticul, evocat de semnele psihice, asociate unor tulburări neurologice minore, este certificat prin modificările LCR, prezente la toți bolnavii netratați și deci obligatorii.

LCR este normotensiv, cu pleiocitoză moderată, hiperproteinoză (50—150 mg/100 ml), reacții pozitive pentru sifilis, curbă de aur coloidal deviată spre stînga.

Reacțiile pentru sifilis sînt pozitive și în sînge, practic în toate cazurile.

Dintre celelalte investigații, electroencefalograma poate arăta trasee modificate nespecific la mulți bolnavi, iar pneumoencefalografia, hidrocefalie internă și atrofie corticală.

Diagnostic diferențial. Cele mai importante diferențieri se fac cu encefalopatia Korsakoff, boala vasculară cerebrală, tumorile cerebrale (frontale).

Decelarea reacțiilor pozitive pentru lues în sînge și LCR tranșează diagnosticul în favoarea paraliziei generale.

Evoluție. Netratată, evoluția este progresivă, boala durînd în medie aproximativ 3 ani. Sînt posibile la 5—10% din bolnavi remisiuni clinice, fără ameliorarea anomaliilor LCR.

Sub penicilinoterapie, remisiunea clinică și a modificărilor din LCR se obține la 1/3 din cazuri, rezultatele depinzînd de momentul instituirii tratamentului. Ameliorarea este maximă la 4—8 luni după tratament. Aproape 4/5 din bolnavi devin staționari. Revenirea spre normal a numărului de celule și a proteinozei este apreciată de unii autori ca cel mai corect indicator al opririi evoluției sub tratament, iar recăderile clinice sînt precedate de pozitivarea LCR.

3.13.5. TABESUL (TABES DORSALIS, ATAXIA LOCOMOTORIE PROGRESIVĂ)

Tabesul este forma clinică cea mai frecventă a sifilisului nervos simptomatic, reprezentînd peste 2/3 din cazuri (Boudin, 1964).

O primă descriere sumară, sub denumirea de *Tabes dorsalis*, îi aparține lui Romberg (1851). Cîțiva ani mai tîrziu, Duchenne, observînd bolnavi considerați paraplegici, remarcă integritatea forței segmentare la

unii dintre aceștia, invaliditatea fiind realizată de fapt prin afectarea coordonării motilității membrelor. Duchenne (1858—1859) numește această pierdere treptată a coordonării „ataxie locomotorie progresivă”, semnalind, în plus, crizele dureroase atât de particulare, modificările oculare, de sensibilitate obiectivă și sfincteriene. Lui Charcot îi aparține consemnarea crizelor gastrice, a artropatiilor și fracturilor spontane, ca și relatarea cazurilor fruste (Decourt și Ribadeau—Dumas, 1949).

Datele esențiale de morfopatologie sînt aduse de Charcot și Pierret, care descriu leziunile cordoanelor posterioare ale măduvei, și de Nageotte, care studiază leziunile inflamatorii ale rădăcinilor spinale posterioare, boala avînd ca substrat morfopatologic degenerarea rădăcinilor posterioare, a cordoanelor posterioare și leptomeningita posterioară.

Morfopatologie. Tabesul este o boală predominant a rădăcinilor posterioare și a cordoanelor posterioare ale măduvei.

Macroscopic, atrofia rădăcinilor posterioare și în special a celor toracale inferioare, lombare și sacrate este netă. Ele sînt subțiate, aplatizate, de culoare cenușie. Este evidentă, de asemenea, atrofia cordoanelor posterioare ale măduvei, de unde ar proveni denumirea bolii (*tabes* semnificînd, în latină, atrofie, consumpție).

Pê secțiune, cordoanele posterioare apar cenușii, de consistență crescută.

Leptomeningele este îngroșat, opalescent, presărat cu pete albicioase. Leptomeningita posterioară predomină toraco-lombar, contrastînd cu aspectul normal al meningelor antero-laterale.

Se asociază, uneori, atrofia unor nervi cranieni, a nervilor optici, chiasmei și bandeletelor optice.

Microscopic, în leptomeninge sînt infiltrate limfoplasmocitare. Vasele și în special venulele au leziuni de endo- și perivascularită.

Rădăcinile posterioare sînt și ele infiltrate cu limfocite și plasmocite, urmînd distrugerea mielinei și a axonilor, cu formarea unei fibroze cicatriceale. Se distrug fibrele bine mielinizate, cu păstrarea celor mielinizate subțiri și a celor nemielinizate.

Ganglionii spinali au modificări minore.

În măduvă, lezarea cordoanelor posterioare începe în măduva toracală, în bandeleta Pierret, care corespunde intrării fibrelor mijlocii ale rădăcinilor posterioare. Degenerarea și demielinizarea sînt selective pentru fibrele exogene ale cordoanelor posterioare. Deoarece rădăcinile toraco-lombo-sacrate sînt primele afectate, *fasciculul gracilis* este primul care degenerază; fasciculul cuneat este tardiv atrofiat.

Topografia și selectivitatea leziunilor rămîn neexplicate, deși au fost propuse mai multe teorii. Obersteiner și Redlich (1894) au sugerat că degenerarea cordoanelor posterioare este secundară lezării rădăcinilor posterioare, care sînt comprimate prin procesul de meningită proliferantă la locul de perforare a *piei mater* — opinie admisă și acum.

Incidență. Foarte rar întilnit în prezent, tabesul era cotate în statisticile mai vechi ca survenind la 90% din totalul cazurilor de sifilis (Merritt). Preponderența pentru sexul masculin este netă, fiind de aproximativ 6 ori mai frecvent la bărbați.

Intervalul dintre prima infecție sifilitică și apariția simptomatologiei tabetice este variabil. Autorii mai vechi, de exemplu Fournier, con-

unii dintre aceștia, invaliditatea fiind realizată de fapt prin afectarea coordonării motilității membrelor. Duchenne (1858—1859) numește această pierdere treptată a coordonării „ataxie locomotorie progresivă”, semnalând, în plus, crizele dureroase atât de particulare, modificările oculare, de sensibilitate obiectivă și sfincteriene. Lui Charcot îi aparține consemnarea crizelor gastrice, a artropatiilor și fracturilor spontane, ca și relatarea cazurilor fruste (Decourt și Ribadeau—Dumas, 1949).

Datele esențiale de morfopatologie sînt aduse de Charcot și Pierret, care descriu leziunile cordoanelor posterioare ale măduvei, și de Nageotte, care studiază leziunile inflamatorii ale rădăcinilor spinale posterioare, boala avînd ca substrat morfopatologic degenerarea rădăcinilor posterioare, a cordoanelor posterioare și leptomeningita posterioară.

Morfopatologie. Tabesul este o boală predominant a rădăcinilor posterioare și a cordoanelor posterioare ale măduvei.

Macroscopic, atrofia rădăcinilor posterioare și în special a celor toracale inferioare, lombare și sacrate este netă. Ele sînt subțiate, aplatizate, de culoare cenușie. Este evidentă, de asemenea, atrofia cordoanelor posterioare ale măduvei, de unde ar proveni denumirea bolii (*tabes* semnificînd, în latină, atrofie, consumpție).

Pê secțiune, cordoanele posterioare apar cenușii, de consistență crescută.

Leptomeningele este îngroșat, opalescent, presărat cu pete albicioase. Leptomeningita posterioară predomină toraco-lombar, contrastînd cu aspectul normal al meningelor antero-laterale.

Se asociază, uneori, atrofia unor nervi cranieni, a nervilor optici, chiasmei și bandetelor optice.

Microscopic, în leptomeninge sînt infiltrate limfoplasmocitare. Vasele și în special venulele au leziuni de endo- și perivascularită.

Rădăcinile posterioare sînt și ele infiltrate cu limfocite și plasmocite, urmînd distrugerea mielinei și a axonilor, cu formarea unei fibroze cicatriceale. Se distrug fibrele bine mielinizate, cu păstrarea celor mielinizate subțiri și a celor nemielinizate.

Ganglionii spinali au modificări minore.

În măduvă, lezarea cordoanelor posterioare începe în măduva toracală, în bandeleta Pierret, care corespunde intrării fibrelor mijlocii ale rădăcinilor posterioare. Degenerarea și demielinizarea sînt selective pentru fibrele exogene ale cordoanelor posterioare. Deoarece rădăcinile toraco-lombo-sacrate sînt primele afectate, *fasciculul gracilis* este primul care degenerază; fasciculul cuneat este tardiv atrofiat.

Topografia și selectivitatea leziunilor rămîn neexplicate, deși au fost propuse mai multe teorii. Obersteiner și Redlich (1894) au sugerat că degenerarea cordoanelor posterioare este secundară lezării rădăcinilor posterioare, care sînt comprimate prin procesul de meningită proliferantă la locul de perforare a *piei mater* — opinie admisă și acum.

Incidență. Foarte rar întîlnit în prezent, tabesul era cotate în statisticile mai vechi ca survenind la 9% din totalul cazurilor de sifilis (Merritt). Preponderența pentru sexul masculin este netă, fiind de aproximativ 6 ori mai frecvent la bărbați.

Intervalul dintre prima infecție sifilitică și apariția simptomatologiei tabetice este variabil. Autorii mai vechi, de exemplu Fournier, con-

siderau că la peste 90% din bolnavi se pot preciza antecedentele luetice. Primele simptome apar mai ales la 10—25 de ani după infecția inițială, avînd drept consecință incidența mai mare în decadele a V-a și a VI-a. Sînt posibile însă și cazuri congenitale.

Simptomatologie. Debutul bolii este adesea insidios, fiind posibilă depistarea tabesului la bolnavi care se adresează pentru alte afecțiuni. Alteori, bolnavul consultă pentru existența crizelor dureroase, pentru scăderea acuității vizuale, pentru tulburări sfincteriene și ale sferei genitale, mai rar pentru ataxia membrelor inferioare. Dacă anamneza sugerează tabesul, trebuie căutate, în primul rînd, semnele a căror asociere este suficientă clinic pentru a diagnostica boala: abolirea reflexelor miotatice ale membrelor inferioare, semnul Argyll—Robertson, semnul Romberg.

Abolirea reflexelor miotatice. Este interesant de amintit că importanța examinării reflexelor osteotendinoase a fost evidențiată pentru prima dată în tabes, Westphal (1872) observînd abolirea reflexelor rotuliene — semn care îi poartă numele. Babinski a arătat că abolirea reflexelor achiliene poate să preceadă semnul Westphal.

Merritt consemnează abolirea reflexelor rotuliene la 94% din tabetici, cele achiliene fiind absente la peste 80% dintre aceștia. De regulă, abolirea este bilaterală. Reflexele miotatice bicipital și tricipital sînt absente la aproximativ 10%.

Semnul Argyll—Robertson este întîlnit la peste jumătate din bolnavi, dar, dacă se consideră și modificările pupilare mai discrete (anizocorie, neregularitatea conturilor sau răspuns modificat la iluminare), proporția celor cu tulburări pupilare depășește 90%. Localizarea leziunii care produce semnul Argyll—Robertson este încă discutată: în tectul mezencefalic proximal de nucleii nervilor oculomotori, unde fibrele pupilodilatatoare descendente sînt foarte aproape de fibrele pentru reflexul la lumină; s-au mai sugerat leziuni parțiale ale oculomotorului sau ale ganglionului ciliar.

Semnul Romberg este găsit, după Merritt, la 55% din bolnavi. Ataxia survine la un mare număr de bolnavi, fiind așa cum am amintit, simptomul care a condus la individualizarea bolii. Se instalează insidios, începînd cu membrele inferioare. Uneori bolnavul o remarcă la închiderea ochilor sau la întuneric. Într-un stadiu avansat, ataxia mersului este evidentă, mersul fiind talonat, cu baza de susținere mărită, membrele superioare îndepărtate de corp, bolnavul supraveghindu-și cu privirea poziția membrilor inferioare. Duchenne considera, dealtfel, că în evoluția tabesului pot fi descrise fazele preataxică, ataxică și cașectică.

În prezent, ataxia este inconstantă și rar invalidantă.

Tulburările sensibilității. Printre cele mai particulare tulburări ale sensibilității subiective figurează crizele dureroase. Ele pot fi consemnate la peste 90% din bolnavi, mulți semnalîndu-le chiar ca prim simptom. Sînt întîlnite dureri de tip „lancinant“, care cuprind membrele inferioare de la rădăcină spre periferie, sau dureri „fulgurante“, dispuse pe un traiect radicular, de obicei bilaterale și simetrice. Debutul unilateral poate evoca o sciatalgie sau, dacă se face toracic, o nevralgie intercostală. Mai rar durerile au caracter constrictiv „în centură“.

Topografia durerilor este cel mai adesea la membrele inferioare, dar pot cuprinde și trunchiul, fața sau membrele superioare.

Sînt grupate în crize care durează ore sau zile, mai rar săptămîni, se intensifică de multe ori noaptea, apar brusc, fără un factor deosebit precipitant — deși o boală febrilă este uneori prezentă — și încetează la fel de neașteptat. Mulți bolnavi au parestezii ale membrelor inferioare.

Sensibilitatea obiectivă este modificată, dar în grade diferite, la aproape toți bolnavii. Pe primul plan, ca frecvență, sînt tulburările sensibilității vibratorii la membrele inferioare, care pot fi depistate precoce la majoritatea bolnavilor. Sînt frecvente de asemenea tulburările sensibilității mioartrokinetice, mai importante distal la membrele inferioare.

Sensibilitatea superficială este mai puțin afectată, în general, decît cea profundă (disociația de sensibilitate de tip tabetic). Tulburările sensibilității superficiale sînt prezente la aproximativ 10% din bolnavi; ele sînt mai mari pentru sensibilitățile tactile și dureroasă decît pentru sensibilitatea termică, fiind mai ales de tip hipoestezic. Distribuția tulburărilor este radiculară, avînd cîteva sedii caracteristice. Primele modificări se fac în teritoriul rădăcinilor toracale (D_2-D_6 — în particular zona mamelonară), apoi pe marginea internă a membrelor superioare, în teritoriul rădăcinilor C_8-D_1 . Mai tardiv instalată, scăderea sensibilității la membrele inferioare ocupă de predilecție teritoriul radicular L_5-S_1 . În cazuri rare, distribuția radiculară poate fi regăsită și la față.

Afectarea sensibilității dureroase — profunde și viscerale — poate fi evidențiată prin multe manevre: compresiunea nervului ulnar (semnul Biernacki), strîngerea tendonului lui Achile (semnul Abadie), compresiunea nervului sciatic popliteu extern (semnul Bechterew) sau compresiunea testiculilor (semnul Pitres) — care nu mai provoacă durere la unii tabetici.

Hipotonia musculară este prezentă, mai ușor de evidențiat la membrele inferioare.

Tulburările sfincteriene. Dacă rădăcinile sacrate sînt lezate inițial, primele simptome pot fi cele sfincteriene urinare, cu micțiuni dificile sau incontinență. Vezica urinară devine atonă, așa cum se poate demonstra prin cistometrogramă. Prin cateterizare, se recoltează urină reziduală.

În evoluție, survin infecții urinare, retenție completă și, uneori, pielonefrită ascendentă.

Constipația este obișnuită; mai rar, prin tulburarea de sensibilitate, bolnavul are incontinență. Impotența este printre simptomele precoce.

Tulburările nervilor cranieni. Atrofia optică poate fi relevată de examenul oftalmoscopic, fără ca bolnavul să aibă simptomatologie vizuală și fără să progreseze. Brain afirmă că dacă tabeticul începe să se plîngă de scăderea acuității vizuale, evoluția va fi defavorabilă, spre cecitate.

Paraliziile nervilor oculomotori și abducens sînt destul de obișnuite. Asocierea unui grad moderat de ptoză, cu acțiunea compensatorie a mușchiului frontal, conferă bolnavului un facies caracteristic (Hutchinson).

Tulburările în teritoriul senzitiv al trigemenului, de tipul durerilor faciale neparoxistice, cu hiperestezie cutanată și mucoasă sau anestezie

trigeminală, inclusiv corneană, au fost descrise (Wilson, 1947 — cit. de Dyck, 1975).

Lezarea perechii a VIII-a poate determina vertij și surditate.

Exceptional poate apărea paralizia bilaterală a abductorilor corzilor vocale sau a nervilor spinal și hipoglos. S-au întâlnit, uneori, anosmie și ageuzie.

Tulburările trofice. Artropatiile (Charcot) survin la 1—10% din bolnavi. Momentul apariției este variabil, artropatia debutând în faza activă sau la bolnavi la care evoluția pare fixată.

Uneori, debutul este brusc, după un traumatism minor, alteori articulația se tumefiază, cu acumulare de lichid sinovial. Formele dureroase, de aspect pseudoflegmonos, cunoscute încă de la Charcot, sînt foarte rare. Mobilitatea articulară nu este diminuată și aproape de regulă nu apar dureri.

Ca frecvență, predomină la membrele inferioare (genunchi, șold, articulațiile gleznei și piciorului) și la coloana vertebrală dorso-lombară.

Aspectul radiografic este asemănător cu cel al artrozei deformante, dar mult accentuat. Se asociază variabil modificările de tip productiv (scleroză subcondrală, osteofitoză) cu cele demineralizante sau chiar osteolitice.

Actual, se acceptă că artropatiile rezultă în principal prin afectarea inervației aferente, cu pierderea sensibilității dureroase și posturale articulare, ceea ce permite traumatizarea repetată a articulației, asociindu-se hipotonia musculară și hiperlaxitatea ligamentară.

Cea mai frecventă tulburare trofică cutanată este ulcerul perforant plantar, în zonele de presiune.

Crizele viscerale. La unii tabetici apar episoade dureroase viscerale, cele mai frecvente fiind cele gastrice. Crizele gastrice se caracterizează prin dureri violente epigastrice,acompaniate de vărsături repetate, care epuizează bolnavul, durînd cîteva ore sau cîteva zile. Trebuie remarcat că bolnavii de tabes au mai frecvent, decît este de presupus prin șansă, ulcere gastrice cronice.

Au mai fost descrise, prin altele, *crize laringiene, rectale, vezicale*. Sînt atribuite leziunilor incomplete ale rădăcinilor posterioare sau leziunilor inflamatorii ale ganglionilor vegetativi.

Tulburările psihice — în afara asocierii tabes-pareză generală — sînt descrise la unii bolnavi care au sindrom paranoid.

Complicații ale tabesului (tabes „asociat“). Sînt descrise asocieri cu paralizia generală, cu sifilisul meningovascular sau cu aortita sifilitică.

Lichidul cefalorahidian. Lichidul este de obicei clar și normotensiv. Pleiocitoza cu mononucleare este moderată.

Proteinorahia este normală sau crescută, cu hipergammaglobulinorahie la 90% din bolnavi.

Reacțiile pentru sifilis sînt pozitive în sînge și LCR în stadiile active ale bolii. În cazurile vechi sau fixate, LCR poate fi complet normal, atît în sînge, cît și în LCR reacțiile „clasice“ fiind negative. Reacțiile specifice demonstrează, însă, că bolnavul a avut sifilis.

Evoluția tabesului este extrem de variabilă, ca și eficiența tratamentului.

Durata stadiului preataxic este de mai mulți ani și unii bolnavi rămân în forme abortive, fără ataxie manifestă. Un stadiu preataxic prelungit sugerează o evoluție cu deteriorare redusă.

Răspunsul la *tratament* este favorabil la aproximativ 50% din bolnavi, dacă penicilinoterapia este precoce instituită, oprindu-se evoluția bolii.

Dintre semnele bolii, cele mai dificil de influențat sînt cele vizuale și ataxia.

Modificările osteoarticulare sînt ireversibile, ca și atrofia optică.

Diagnosticul diferențial nu ridică dificultăți cînd bolnavul este în stadiul ataxic sau dacă se pot efectua seroreacțiile specifice.

Polineuropatiile care evoluează cu ataxie a membrilor inferioare, cum sînt cea carențial-alcoolică și cea diabetică (pseudotabesul diabetic), pot fi deosebite pe baza examenului clinic și neurologic complet. La unii bolnavi, se poate totuși găsi coincident și tabes.

Scleroza medulară combinată subacută, apărută în anemia Biermer sau în sindroame carențiale (după gastrectomie), poate fi confundată cu tabesul, dacă la aceasta se asociază și semne piramidale.

Diagnosticul este stabilit de absența semnului Argyll-Robertson, de intensitatea semnelor piramidale, ca și prin investigarea hematologică și a tractului digestiv. Seroreacțiile pentru sifilis sînt negative.

În *boala Friedreich*, debutul la vîrsta tînră, ataxia evidentă la toate membrele (Hewer), prezența nistagmusului, a disartriei, scoliozei și a piciorului scobit facilitează diagnosticul.

Crizele viscerale pot fi confundate cu *boli viscerale organice*. Examenul neurologic amănunțit clarifică diagnosticul prin găsirea semnului Argyll-Robertson, areflexie miotatică etc.

3.13.6. ATROFIA OPTICĂ SIFILITICĂ

Atrofia optică sifilitică se manifestă prin scăderea acuității vizuale, pînă la cecitate, și tulburări de cîmp vizual. Poate apărea izolată sau în asociere cu tabesul, mai rar cu paralizia generală sau cu alte forme de neurosifilis.

Morfopatologie. În perioada inițială, se observă o leptomeningită perioptică, cu infiltrat limfocitar și glioză subpială. Apare apoi o fibroză, care înlocuiește fibrele degenerate ale nervului optic. Reacția inflamatorie poate fi cantonată la nervii optici și chiasmă sau poate să se extindă la tracturile optice. Degenerarea secundară anterogradă a corpului geniculat lateral și degenerarea retrogradă neuronală retiniană sînt întîlnite de regulă. Și alte mecanisme pot produce atrofia optică. Poate fi menționată meningita bazală, cu dublă acțiune: prin blocajul circulației LCR și hipertensiune intracraniană sau prin intensitatea leziunilor în regiunea opto-chiasmatică. O gomă sifilitică poate da de asemenea, fie prin compresiune directă a nervilor optici sau a chiasmei, fie prin hidrocefalie internă obstructivă, atrofia optică. Excepțional, leziuni vasculare produc infarctizarea nervului. Ar rezulta că, de fapt, cele mai multe cazuri de atrofia optică sînt secundare.

Simptomatologie. Simptomatologia clinică începe adesea unilateral. De obicei, bolnavul are o scădere insidioasă și progresivă unilaterală a vederii, cu constricția câmpului vizual și, mai rar, cu scotom. Afectarea celuilalt ochi are loc după o perioadă variabilă.

După statistica lui Moore și Woods (cit. de Strom-Mathisen, 1978), cecitatea apare după 3 ani la 70% din bolnavii netratați, la 90% după 5 ani și practic la toți bolnavii după 7—8 ani.

Pierderea acuității vizuale este consecința, în special, a distrugerii fasciculului papilo-macular, constricția câmpului vizual fiind produsă prin lezarea fibrelor periferice ale nervului optic.

La oftalmoscopie, papilele apar decolorate, albe-cenușii, cu marginile bine desenate.

Modificările LCR sînt de regulă.

Prognosticul este în general rezervat, în special dacă afectarea vizuală este bilaterală.

Dacă leziunea este unilaterală, vederea celuilalt ochi poate fi preservată.

Odată constituită, atrofia optică este permanentă. În unele cazuri, progresivitatea pierderii vizuale continuă după tratament, deși LCR se normalizează.

Încercările de decompresie chirurgicală au fost infructuoase.

3.13.7. NEUROSIFILISUL MEDULAR

Sînt incluse, arbitrar, pahimeningita spinală hipertrofică, meningo-mielita (paraplegia spastică Erb) și amiotrofia sifilitică, extrem de rar întâlnite sau negate în prezent.

3.13.8. GOMA

Goma cerebrală este foarte rară. Frecvența este sub 0,5% din totalul tumorilor cerebrale. Într-o perioadă de 25 de ani în Clinica de neurochirurgie „Dr. Gh. Marinescu” nu s-a înregistrat nici un caz (Arseni și Constantinescu).

Este întâlnită în special la bărbați, între 30 și 50 de ani.

Morfopatologie. Goma este un proces proliferativ care începe în meninge sau în pereții vaselor cerebrale, invadînd secundar parenchimul nervos. Are dimensiuni variate, de la cîteva milimetri diametru la cîteva centimetri, o formă nodulară și o culoare cenușie-roșiatică. De obicei este solitară și localizată emisferic, meningocerebral. Sînt cunoscute și gome multiple. St. Drăgănescu menționează o gomă interpedunculară cu leptomeningită, care a produs precoce semne de hipertensiune intracraniană.

Microscopic, se observă o acumulare de celule rotunde, de celule fusiforme mici și cîteva celule gigante, dispuse în jurul unor vase. În gomele meningiene există infiltrație difuză fibrilară, cu cicatrice fibroasă și retracție. Dacă ajung la dimensiuni mai mari, gomele se pot cazeifica.

Simptomatologia este dependentă de localizarea gomei, manifestându-se ca un proces expansiv intracranian. De cele mai multe ori, semnele de focar au o evoluție îndelungată, dar așa cum relatează Arseni și Constantinescu sînt posibile și sindroame de hipertensiune intracraniană de la început.

Diagnosticul în prezent este pur conjunctural și se stabilește numai histologic.

Tratamentul este neurochirurgical, ablația fiind urmată de penicilinoterapie.

Atitudinea neurochirurgicală rămîne deci cea indicată, așa cum susține Cushing (cit. de Arseni și Constantinescu).

Gomele medulare reprezintă sub 0,5% din totalul compresiunilor medulare (Arseni și Simionescu). Ca și în cazul gomei cerebrale, diagnosticul este histologic. Beneficiază de ablație chirurgicală și, în continuare, bolnavul va face penicilinoterapie.

Tratamentul etiologic al neurosifilisului. Penicilina este medicamentul de elecție pentru toate formele de neurosifilis — asimptomatic sau simptomatic. Penicilina acționează prin blocarea unei transpeptidaze, componentă principală a membranei exterioare a treponemei.

Momentul acțiunii este în timpul diviziunii treponemelor.

O penicilinemie de 0,03 u.i./ml plasmă este considerată activă.

Poate fi administrată sub una din următoarele forme:

1. Penicilină cristalină (penicilină G potasică și penicilină G sodică).
2. Efitard (amestec de penicilină G procainată și penicilină G potasică).

3. Benzatinpenicilină.

Adams și Victor (1977) recomandă utilizarea penicilinei G, 12—18 M.u., pe o perioadă de 21—24 de zile. Alte scheme propun benzatinpenicilina, 3 M.u. inițial, repetate la 7 zile pînă la doza totală de 9 M.u.

Începerea tratamentului cu doze mici de penicilină, pentru a preveni declanșarea reacției Jarisch-Herxheimer, nu este necesară în neurosifilis, ea manifestîndu-se numai prin stare subfebrilă și leucocitoză (Adams și Victor, 1977).

Totuși, unii bolnavi cu neurosifilis tardiv au și sifilis cardio-vascular, în care reacția Jarisch-Herxheimer poate fi foarte intensă. S-au mai citat ca fiind produse prin reacție Jarisch-Herxheimer agravarea bruscă a ambliopiei în cazul atrofiei optice, crize convulsive, delir și accentuarea confuziei în paralizia generală.

În caz de hipersensibilizare la penicilină, se recurge la eritromicină, 500 mg la fiecare 6 ore, pînă la o doză totală de 40—60 g, sau la tetraciclină, 1 g la fiecare 8 ore pînă la o doză de 60—90 g.

Repetarea tratamentului penicilinic este decisă în urma controlului clinic și examinării sîngelui și lichidului cefalorahidian.

Controlul clinic se face la fiecare 3 luni în primul an, la 6 luni în anul al doilea și o dată pe an în următorii 3 ani, dacă nu apar agravări. Examenul LCR se repetă la 6 luni în primul an și la același interval ulterior, pînă la normalizare. Menținerea unui VDRL pozitiv, examenul LCR fiind de altfel normal, nu impune reluarea tratamentului. Recăderea biologică în neurosifilis survine extrem de rar după ce tratamentul a produs o normalizare a LCR de peste 2 ani.

BIBLIOGRAFIE

- ADAMS R. D., VICTOR M. — Neurosyphilis, Principles of Neurology, Mc Graw Hill Book Comp., New York, 1977.
- ARSENI C., CONSTANTINESCU A., CONSTANTINOVICI A., GHÎTESCU M., MARETSIS M. — Procesele expansive intracraniene, Edit. Acad. R.S.R., București, vol. II, 1974.
- ARSENI C., SIMIONESCU M. — Patologia vertebro-medulară neurochirurgicală, Edit. medicală, București, 1968.
- BOUDIN G. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1964, 14, 1 871.
- BRAIN, Neurosyphilis. În: Diseases of the Nervous System, ed. a VIII-a, Oxford University Press, 1977.
- DECOURT J., RIBADEAU-DUMAS CH. — Syphilis de méninges, în: *Traité de médecine*, vol. 15, Masson et Cie, Paris, 1949, p. 108.
- DECOURT J., RIBADEAU-DUMAS CH. — Tabes. În: *Traité de médecine*, vol. 15, Ed. Masson et Cie, Paris, 1949, p. 1 143.
- DODGE PH. — Syphilitic Infections of the Central Nervous System. În: *Textbook of Medicine*, ed. P. B. Beeson, W. McDermott, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1975, p. 680.
- DRĂGĂNESCU ST. — Neurosifilisul. În: Morfopatologia sistemului nervos (sub redacția I. T. Niculescu), Edit. medicală, București, 1957, p. 408.
- DRĂGĂNESCU ST. — Sifilisul nervos. În: *Neurologia* (ed. A. Kreindler), vol. 2, Edit. medicală, București, 1957, 589.
- EKBOM K. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1972, 27, 374.
- ESCOBAR A., NIETO D. — Neurosyphilis. În: *Pathology of the Nervous System* (ed. J. Minckler), vol. 3, McGraw Hill Book Comp. New York, 1972, p. 2 448.
- GUTHE T. — Syphilis. În: *Textbook of Medicine* (ed. P. B. Beeson, W. McDermott), W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1975, p. 416.
- MERRITT H. N. — A Textbook of Neurology, ed. a IV-a, Lea & Febiger, Philadelphia.
- OXELIUS V. A., RORSMAN H., LAURELL A. — *Britt. J. vener. Dis.*, 1969, 45, 121.
- ROOK A. — Textbook of Dermatology Blackwell Scientific Publ. Oxford, 1972.
- STROM-MATHISEN A. — Syphilis. În: *Handbook of Clinical Neurology* (ed. P. J. Winken, G. W. Bruyn), vol. 33, Elsevier, North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1978, p. 337.
- THIVOLET J. — *Rev. Méd.*, 1970, 22, 1 305.

IV

MENINGO-ENCEFALITA CU EOZINOFILIE

C. ARSENI, D. CHIMION

În 1929, Toledo și Unceta au descris un sindrom meningitic apiretic cu evoluție benignă și vindecare spontană și care se caracterizează prin prezența unei pleiocitoze eozinofilice în LCR, asociată cu o marcată eozinofilie sanguină. În 1948, Beiley a descris, în Insulele Caroline, o epidemie de meningoencefalită cu eozinofile. S-a observat că aceste meningoencefalite cu eozinofile apar sub formă endemo-epidemică în insulele din oceanul Pacific și, sporadic în Europa și America de Nord. Arseni și colab., publică în 1966, primele trei cazuri în România.

Lafon și colab. (1957) au denumit această boală „meningită acută cerebrală cu eozinofile”, iar Esselier și Forster (1957) „meningoencefalită cu eozinofile”. Această entitate este definită prin: sindrom meningoencefalic, apiretic, un sindrom biologic special, cu evoluție spontană către vindecare.

Simptomatologie. Semnele meningoencefalitice sînt discrete. Tabloul clinic este dominat de dureri de cap, care pot fi acute, cu topografie bi-temporală, „în cască” (Vaillant și colab., 1961), redoare a cefei moderată și greață, vărsături, fotofobie și dureri generalizate de-a lungul coloanei vertebrale. Pot fi semnalate paralizii sau pareze de tip central; sînt prinși mai ales nervii faciali, oculomotor, radial. Pot exista și modificări ale fundului de ochi (stază papilară, hemoragie retiniană). Traseul EEG arată o disritmie lentă, difuză, fără a predomina de o parte. Crizele convulsive și nistagmusul se întîlnesc excepțional. Se constată adesea paretezii și hiperestezie cutanată intensă, evidențiată prin „proba picăturii de alcool” (Franco, 1960; Smit, 1962; Vaillant, 1961): se pune o picătură de alcool pe piele și pacientul semnalează o senzație dezagreabilă de arsură și durere.

Febra este absentă în majoritatea cazurilor, rareori semnalîndu-se un scurt episod febril.

Sindromul biologic este caracterizat prin: modificările LCR sînt patognomonice; LCR este hipertensiv, adesea opalescent, pînă la tulbure, cu o hiperalbuminorahie moderată în jur de 1‰ g, glicorahie, cloruro-

rahie; reacțiile coloidale sînt normale; există o pleiocitoză moderată, care nu depășește decît rareori 500 de elemente celulare/mm³; s-au publicat cazuri cu 11 000 de elemente (Wolff, 1956). În LCR se constată un mare procent de eozinofile — între 15 și 40; în epidemii s-au publicat cazuri cu 88% eozinofile (Esselier, 1957; Franco, 1960; Smit, 1962; Wolff, 1955). În sînge poate exista o eozinofilie pînă la 6 000 de elemente/mm³ și hiper-eozinofilie medulară (Smit, 1962); uneori, eozinofilia sanguină este normală. Restul examenelor biologice sînt normale.

Evoluția este spontană spre vindecare. În toată literatura este citat un singur caz mortal (Ferguson). Vindecarea se face în 1—10 săptămîni, indiferent de gravitatea clinică sau tratament. Sindromul lichidian persistă însă cîteva luni. Se semnalează reșute clinice și biologice. La examenul patologic s-a găsit leptomeningele acoperit de un exsudat gros, granulos, cu bogată rețea de fibrină, în care se găsesc eozinofile și limfocite. Nu s-au găsit paraziți sau agenți bacterieni.

Etiologia nu se cunoaște și chiar se exclude cert o etiologie bacteriană sau virală. Unii autori (Galliard, 1962; Massal, 1962; Smit, 1962) bănuiesc un parazit al șoarecelui — *Angiostrongylus cantoniensis* — care ajunge în intestinul omului în urma consumului racilor cruzi, care sînt o gazdă intermediară a parazitului. Vaillant, 1961, spune că peștii și racii, chiar pregătiți la cald, pot da boala, deci ar exista toxine termostabile. Aceste cauze totuși nu pot fi evocate la persoanele din Europa, unde bolile apar sporadic. S-au presupus migrări ale larvelor de *Ascaris lumbricoides* sau *Toxocara canis* către sistemul nervos care ar da o meningită eozinofilică, dar nu s-au găsit acești paraziți la bolnavi. De asemenea a existat ipoteza unei stări alergice la proteine de pește, dar nu a putut fi demonstrată.

Diagnosticul diferențial în formele grave se va face cu meningita acută virală, bacilară, encefalitele pseudotumorale, cisticercoza cerebrală.

Tratament. Nu există un tratament specific. Puncțiile rahidiene evacuatorii fac să dispară cefaleea.

BIBLIOGRAFIE

- ARSENI C., CHIMION D. — *Angiostrongylus cantoniensis*, „Handbook of Clinical Neurology“ (ed. Vinken P. J., Bruyn G. W.) vol. 35, partea a III-a, cap. 14, Comp. Amsterdam-New York-Oxford, 1978, p. 321—342.
- ARSENI C., CHIMION D., NICOLAE E., TERZI A. — *Rev. Roum. Neurol.* 1966, 3, 4, 337—344.
- BALEY — *Amer. J. Trop. Med.*, 1962, 11, 238—240.
- ESSELIER A. F., FORSTER G. — *Schweiz med. Wschr.*, 1957, 87, 26, 822—828.
- FRANCO R., BORIES S., COUSIN B. — *Med. Trop.* 1960, 20, 41.
- GALLIARD G. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1962, 55, 4, 731—733.
- LAFON R., LABAUGE E., RIBSTEIN M., BARJON M. C. — *Rev. neurol.* 1957, 97, 6, 466—481.
- MASSAL E. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1962, 55, 4, 734—738.
- SMIT A. M. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1962, 55, 4, 722—730.
- TOLEDO, UNCETA — *Rev. neurol.*, 1957, 97, 466—481.
- VAILLANT A., PEYRIN A., CAVALLO A., BORDES F. P. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1961, 54, 5, 1 075—1 090.
- WOLFF R. — *Nervenarzt*, 1956, 27, 5, 225—226.

V

PATOLOGIA EXTRAPIRAMIDALĂ

I. CINCĂ, R. BULANDRA, AL. ȘERBĂNESCU, N. NINOSU

5.1. ANATOMIA SISTEMULUI EXTRAPIRAMIDAL

AL. ȘERBĂNESCU

Conceptul de sistem extrapiramidal nu trebuie privit ca o entitate anatomică. El s-a impus ca un concept funcțional, înțelegerea lui derivând din datele clinico-patologice și, mai recent, chimioterapeutice oferite de studiul unor boli care afectează tonusul și mișcarea. Aceasta se datorează faptului că sistemul extrapiramidal nu este un sistem unitar, cu un mecanism neurofiziologic independent, ci un grup de subsisteme răspândite la diferite niveluri ale sistemului nervos și în special un sistem de conexiuni ce leagă aceste formațiuni între ele și cu zonele lor de proiecție. Activitatea lui fiziologică este integrată, la diferite etaje ale sistemului nervos, cu activitatea celorlalte sisteme cu rol în controlul motilității (piramidal și cerebelos) și din această cauză este greu de diferențiat de a acestora. Există încă o anumită incertitudine în determinarea structurilor extrapiramidale și a conexiunilor lor.

Aceasta se datorește atât lipsei de unitate a terminologiei și interpretării ei, cât și mării variabilități a metodelor histologice întrebuintate în studiul structurilor extrapiramidale.

Incetitudinea devine și mai mare odată cu încercarea corelării datelor anatomice cu cele neurofiziologice.

Sistemul extrapiramidal (parapiramidal sau strio-piramidal) este, din punct de vedere filogenetic, cel mai vechi sistem motor. El asigură motricitatea la animale ce nu dispun de un sistem piramidal și, în oarecare măsură, poate să-l înlocuiască pe acesta la animalele care îl posedă. La om devine o cale motorie secundară, care păstrează însă funcții importante în reglarea și controlul motricității.

Într-o definiție anatomică mai largă a sistemului extrapiramidal, Fulton și Kennard caracterizează ca fiind „extrapiramidale” toate proiecțiile nepiramidale ce se întind de la cortex pînă la interneuronii me-



dulari, cuprinzând formațiuni telencefalice, diencefalo-mezencefalice, ale trunchiului cerebral și măduvei spinării.

Descrierea anatomică va fi făcută numai pentru acele structuri, al căror rol este cunoscut în fiziopatologia extrapiramidală.

5.1.1. ARIILE CORTICALE EXTRAPIRAMIDALE

Ariile corticale extrapiramidale sînt, după Fulton, două regiuni ale cortexului frontal, reprezentate de porțiunea anterioară a cîmpurilor 4 s și 6 b Brodman. Ele participă la mecanismele extrapiramidale, intervenind în reglarea mișcării voluntare și a tonusului muscular. De asemenea, mai pot fi implicate în reglarea motilității tonusului cîmpurile somato-senzitive 3, 1, 2 ale parietalei ascendente, aria 5 somato-psihică din porțiunea posterioară a parietalei ascendente, aria 8 din regiunea pre-rolandică și chiar aria 19 a feței externe a lobului occipital.

5.1.2. CORPII STRIAȚI

Corpii striati sau nucleii bazali sînt formațiuni ale substanței cenușii situate în partea infero-internă a emisferelor cerebrale, cuprinzînd în special nucleul caudat și nucleul lenticular, din care putamenul formează treimea laterală și globul palid, cele două treimi mediale. Nucleul amigdalei, deși are origine comună cu structurile extrapiramidale, neavînd conexiuni directe cu ele, este inclus în lobul limbic, iar claustrul, care este legat mai mult de lobul insulei, nu prezintă interes în studiul acestui sistem.

Mult timp nucleii bazali au fost considerați ca principalii sau chiar singurii constituenți ai sistemului extrapiramidal.

Denumirile de neostriat, paleostriat și arhistriat au fost introduse în literatură de Kappers și Vries (1910) și, cu toate că sînt deseori întrebuintate, utilitatea lor este limitată (Bonin, 1959). Terminologia folosită de grupul de la Amsterdam (neostriat, caudat, putamen și *nucleu accumbens septi*; paleostriat, *globus pallidus* și *nucleus basalis striati*; arhistriat = *amigdala corpus poststriatum* și nucleul median) nu este încă recunoscută de majoritatea anatomiștilor (Carcea și Metler, 1954).

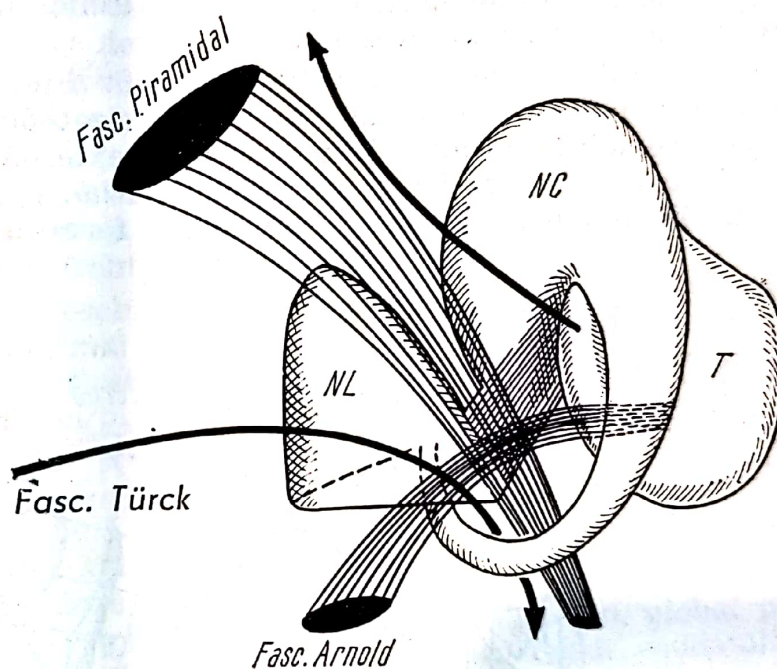
1. *Nucleul caudat* are o formă de virgulă, cu extremitatea anterioară mai voluminoasă, înfășurată în jurul talamusului. I se descriu trei părți: un cap, un corp și o coadă. Capul masiv, așezat paramedian, este despărțit de omologul său prin *septum lucidum* și este limitat dorsal de un plan arbitrar care trece prin gaura Monro și pilierii anteriori ai trigonului. Este unit cu nucleul lenticular printr-o bandă de substanță cenușie, care închide anterior brațul capsulei interne. Corpul este așezat între gaura Monro și extremitatea posterioară a talamusului, de care este separat prin șanțul optostriat. Coada are aspectul unei panglici din ce în ce mai subțiri, îndreptată în jos și înainte, care se unește cu nucleul amigdalian și nucleul lenticular. Nucleului caudat i se mai descriu două fețe — una în raport cu ventriculul lateral, de formă convexă, iar alta concavă, corespunzînd capsulei interne — și două margini

— una externă, care formează cu corpul calos unghiul extern al ventriculului lateral, și alta internă, care delimitează, împreună cu talamusul, șanțul optostriat (fig. 145).

Citoarhitectura caudatului este caracterizată de prezența a două tipuri de celule: unele cu diametrul de 6—30 microni, cunoscute sub denumirea de celule mici, care sînt în raport de 20 : 1 cu alte celule denumite gigante, avînd diametrul de 50—60 microni (Foix și Niculescu, 1925). Celulele gigante au un nucleu mare, ovalar, care se găsește într-o protoplasmă cromofilă granulară, în care neurofibrilele sînt ușor evidențiabile, dar cilindraxul lor este greu de urmărit.

Fig. 145 — Nucleii caudat și lenticular: raporturi posterioare.

NL — nucleul lenticular; NC — nucleul caudat; T — talamus.



Dendritele lor sînt mai subțiri și mai puține la număr decît cele ale celulelor mici. Caudatul este comparativ mai bogat în celule nevroglice față de celelalte structuri extrapiramidale. Celulele mici și mari conțin serotonină (5-TH), noradrenalină (NA) și, în special, concentrații mari de acetilcolină (Ach), dopamină (DA) și acid gamma-aminobutiric (GABA). Sînt de asemenea prezente enzimele corespunzătoare acestor mediatori, o activitate deosebită avînd colinacetilaza, acetilcolinesteraza și tirozincolinesteraza.

Studiile mieloarhitecturii caudatului prin metoda Weigert au adus informații importante asupra structurii sale fibrilare, de unde și denumirea de corp striat. Nucleul caudat este divizat de fasciculele care îl străbat dinăuntru—în afară și care cresc în volum dinspre fața sa lenticulară spre fața sa capsulară. Ele provin din: fibrele corpului și treimii superioare a capului, care traversează capsula internă, pentru a intra în nucleul lenticular prin fața sa superioară; fibrele celor 2/3 inferioare ale capului, care se îndreaptă spre capsula internă pentru a merge la porțiunea anterioară a talamusului; fibrele cozii, care străbat caudatul dinapoi spre înainte, fiind greu de urmărit în traiectul lor.

2. *Nucleul lenticular* are aspectul unei piramide triunghiulare cu vârful întreprtat infero-intern, corespunzînd genunchiului capsulei interne în dreptul spațiului care separă nucleul caudat de polul anterior al talamusului. El este unit printr-o bandă de substanță cenușie cu capul și coada nucleului caudat. Nucleului lenticular i se disting trei fețe: una antero-superioară și alta postero-superioară, corespunzînd respectiv brațului anterior și posterior al capsulei interne, iar alta inferioară, așezată deasupra regiunii sublenticulare, împărțită în două cîmpuri prin comisura albă anterioară. Cîmpul anterior cuprinde ansa lenticulară, comisura Meynert, substanța nenumită Reichert și pedunculul infero-intern al talamusului. Cîmpul posterior este compus în special din fasciculele Arnold și Türrck-Meynert, din cel de-al treilea neuron al căii acustice și din fasciculul nucleului caudat.

Spre deosebire de constituția internă a nucleului caudat, care pare omogenă, nucleul lenticular este caracterizat de prezența lamelor principale de substanță albă, lama medulară externă și internă. El este divizat în două părți de lama medulară *externă*. Partea externă este constituită din putamen, iar cea internă, care formează palidul, este la rîndul

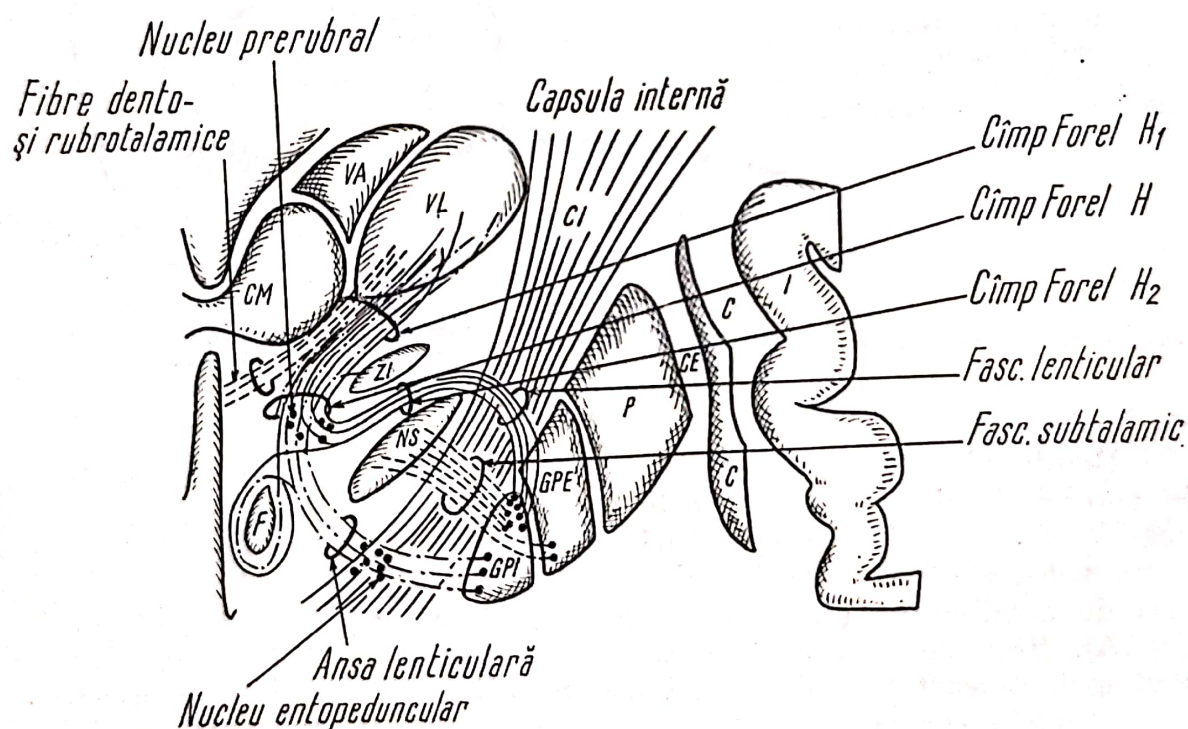


Fig. 146 — Nucleul lenticular: raporturi — conexiuni:

VA — ventral anterior; VL — ventral lateral; CM — centro-median; CIT — centrii intertalami; ZI — zona incerta; F — fornix; NS — nucleul subthalmic; I — insula; CE — capsula externă; CEX — capsula extremă; C — claustrum; P — putamen; GPE — globus pallidus extern; GPI — globus pallidus intern; CI — capsula internă.

ei divizată în două părți prin lama medulară internă. Partea internă alcătuiește *globus medialis*, iar partea externă *globus pallidus* (fig. 146).

a) *Putamenul* are o structură celulară asemănătoare cu a caudatului, cu care dealtfel are origine embriologică comună. Deseori în referirile anatomice caudatul și putamenul sînt denumite *striatum* sau *neostriatum*.

Volumul putamenului crește în raport cu cel al caudatului în decursul dezvoltării filogenetice.

El este străbătut dinafară-înăuntru de fascicule numeroase, care se termină în fibrele radiate, ansa lenticulară sau globul palid.

b) *Palidul* se colorează mult mai slab și nu prezintă decât un singur tip de celule de formă triunghiulară, ce amintesc de celulele motorii piramidale. Sînt celule mari, cu diametrul de 40—70 microni, răspîndite în tot palidul și mai numeroase decât cele ale striatului. Protoplasma lor conține un pigment galben, dendritele lor sînt bogat arborizate, iar cilindrachii lor sînt palidofugi. Celulele din *globus medialis* sînt mai mari decât cele din restul palidului. Se găsesc puține celule nevroglice sate-lite, însă nevroglia fibrilară este mult mai frecventă în palid decât în striat. Palidul este traversat de numeroase fascicule colinesterazice, care se termină parțial în cele două părți ale sale. De asemenea, este de notat o concentrație crescută a acidului gammaminobutiric în celulele din această zonă.

Sînt anumiști (Vogt, 1941; Ramsay și Hunt, 1940) care au descris o somatotopie celulară în acest nucleu, comparabilă într-o oarecare măsură cu a celei motorii din frontala ascendentă.

Nucleul palid este deosebit de bogat în fibre care au în lama medulară o direcție verticală mai mult sau mai puțin lungă, după care se curbează, pentru a lua o direcție orizontală, fie pentru a traversa nucleul, fie pentru a ieși din el prin fața inferioară.

Vascularizația corpilor striati este asigurată îndeosebi de ramurile perforante ale arterei sylviane, dar și de perforantele cerebrale anterioare și de artera coroidiană anterioară. Artera putamino-capsulo-caudală ia naștere din artera sylviană, la un centimetru de la emergența acesteia. Apoi, ea se desparte în 5—6 ramuri oblice, paralele cu fața externă a putamenului. Acestea irigă în totalitate putamenul, globul palid, capsulă internă, corpul caudatului, apoi, parțial, capul caudatului. Capul caudatului este irigat și de artera cerebrală anterioară (artera Heubner), iar globul palid, de ramuri palidale ale arterei coroidiene anterioare (lenticulo-optică), dar și de cîteva ramuri putamino-capsulo-caudate. Coada nucleului caudat are o irigare mixtă, atît din coroidiana anterioară, cît și din ramuri venite din artera sylviană și cerebrala posterioară. Drenajul venos este asigurat de vena corpului striat, vena bazilară și vena cerebrală internă, care se varsă în ampula Gallen.

3. *Nucleul subtalamic* sau corpul Luys este situat sub și înainte de pulvinar și deasupra marginii antero-superioare a substanței negre. El are raport posterior cu fasciculele lenticular și caudal, cu zona incertă. Are formă de lentilă biconvexă aproape orizontală. Citoarhitectura lui este formată din celule de 20—40 microni, mult mai uniforme ca formă și volum decât cele ale palidului și în număr mult mai mare. Ele au o formă poligonală, iar nucleul lor este așezat central. Caracteristică pentru aceste celule este prezența în protoplasmă a unui complex fin reticular de mielină.

4. *Zona incertă*, denumită astfel de Forel (1877) (cit. de Mettler, 1968) este o regiune cuprinsă între fasciculul talamic și fasciculul lenticular, greu de delimitat medial.

5. *Nucleul roșu*. Pe secțiune frontală apare ca o formațiune rotundă, foarte bine circumscrisă, cu diametrul de un centimetru, așezată bilateral paramedian. El este compus din două părți filogenetic și embriologic diferite. La mamiferele inferioare nu există decât porțiunea sa caudală, magnocelulară, și fasciculul rubro-spinal.

La primate apare și porțiunea parvocelulară, care coafează polul rostral al nucleului roșu și care, la om, este deosebit de dezvoltată. Se admite, în general, originea sa mixtă: mezencefalică pentru partea magnocelulară și diencefalică pentru partea sa parvocelulară. Aceste diferențe de origine corespund și unei vascularizații diferite.

Nucleul roșu se extinde pe două etaje — subtalamic și peduncular —, limita dintre aceste două etaje corespunzând aproximativ fasciculului retroflex Meynert, care îl traversează dintr-o parte în alta, legând habenula cu ganglionul interpeduncular. La nivelul determinat de unirea treimii inferioare cu cele două treimi superioare este străbătut de fibrele nervului oculomotor comun. Cranial, prin intermediul cîmpului Forel, nucleul roșu are raporturi cu zona incertă și nucleul subtalamic, caudal cu substanța neagră, medial cu nucleul reticulat al rafeului median și, prin intermediul său, cu omologul lui din partea opusă, iar lateral, prin intermediul radiațiilor sale cu lemniscul medial, cu fasciculul spino-talamic și fibrele spino-tectale.

Studiind citoarhitectura sa, i se pot descrie o formațiune principală, *neorubrum*, alcătuită din celule tripolare care au un pigment roșu, o formațiune *paleorubrum* de culoarea cuprului, peri- și retrorubrică, care are celule mari bipolare și, în fine, o capsulă formată în mare parte din fibrele pedunculului cerebelos superior. Aceasta este așezată la polul postero-inferior al nucleului și are o formă de semilună, cunoscută fiind sub denumirea de nucleul alb Stilling.

Nucleul roșu este vascularizat în porțiunea sa postero-inferioară (magnocelulară) de către arterele circumferențiale scurte, ramuri ale arterelor cvadrigeminale, și de către pediculul retromamilar al cerebralei posterioare, iar în porțiunea antero-superioară subtalamică (parvocelulară), de ramuri ale arterei pediculului talamo-perforat.

6. *Substanța neagră* sau *locus niger* este intercalată între calotă și piciorul pedunculului. Ea este rudimentară la vertebratele inferioare, atinge un anumit grad de dezvoltare la mamifere, dar aceasta se completează abia la om.

Are o formă rectangulară, cu o direcție verticală, ajungînd pînă în regiunea subtalamică și hipotalamică posterioară; caudal depășește mezencefalul, intrînd cu puțin în protuberanță. Pe secțiune transversală are o formă de semilună, cu concavitatea îndreptată spre *tegmen-tum*, iar din suprafața sa convexă se desprind prelungiri ce întrepătrund fibrele pedunculului cerebral. Este mai groasă în porțiunea mediană, întinzîndu-se de la șanțul median la cel lateral. În partea laterală, este traversată de fibrele nervului oculomotor comun, în drumul lor spre șanțul oculomotorului. În lungul marginii sale externe se găsește nucleul peripeduncular. Înapoi are raport cu nucleul roșu, iar lateral cu corpul geniculat lateral și cu brațul conjunctiv inferior. I se disting două zone: una dorsală, compactă, care are o colorație neagră datorită prezenței unui pigment melanic intracelular, iar alta ventrală, care are o struc-

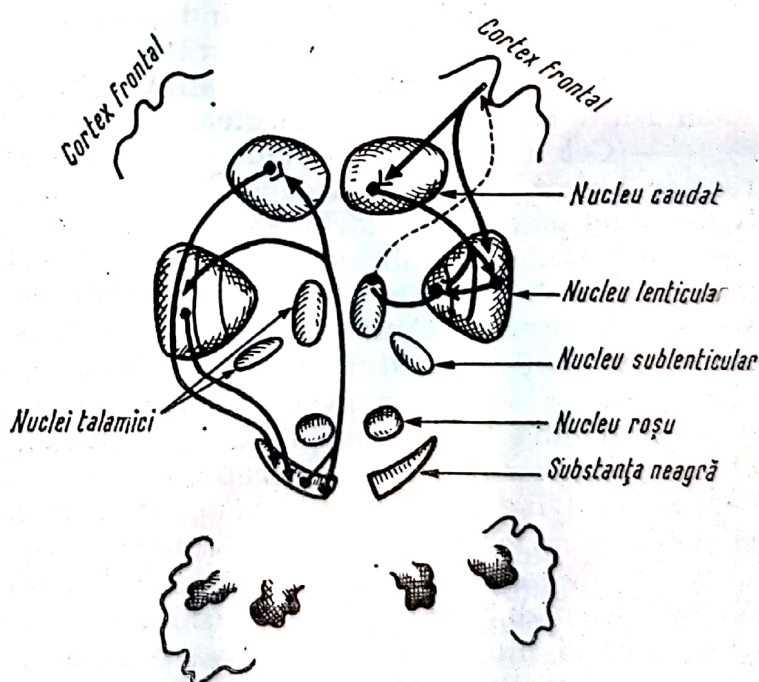
tură reticulară de culoare roșie-închisă și care se întinde pînă în regiunea subtalamică, unde se continuă cu globul palid, cu care se aseamănă din punct de vedere structural. Ambii acești nuclei conțin fier în cantitate neobișnuit de mare. Semnificația funcțională a pigmentării este obscură; ea crește cu vîrsta și se găsește în cantitate mare la primat și îndeosebi la om, unde este prezentă chiar la albișoși (Marsden, 1961).

Vascularizația este asigurată de circumferențialele scurte, ramuri ale pediculului talamoperforat al coroidienei anterioare și în mai mică măsură, de circumferențialele lungi, ramuri ale cvadrigeminalei.

7. *Oliva bulbară* este constituită dintr-o lamă de substanță cenușie, plicaturată sub formă de pungă, deschisă înapoi și înăuntru în dreptul hilului. Ea are o morfologie comparabilă cu aceea a olivei cerebeloase, determinînd pe fața anterioară a bulbului, în spatele piramelor bulbare, un relief ovalar de 12—15 mm a cărei extremitate voluminoasă atinge aproape șanțul bulbo-protuberanțial. Nucleul olivar inferior este format din celule mici ai căror axoni formează tractul olivo-cerebelos.

c) *Conexiunile extrapiramidale* sînt foarte complexe; unele dintre ele nu au putut fi încă individualizate anatomic, iar altele, evidențiate experimental la animale, prin metodele neurofiziologice și neuroanatomice, n-au putut fi extrapolate în totalitate la om. După modul de conectare a acestor structuri, s-au descris două tipuri de conexiuni extrapiramidale: unele „în buclă” sau în circuit închis, modalitate în care circuitul se închide la nivelul aceleiași formațiuni de la care a plecat eferența lui, și altele, în circuit deschis, în care structura extrapiramidală își proiectează activitatea spre periferie.

Fig. 147 — Circuitele cortico-strio-cortical și nigro-strio-nigral.



Striatul (nucleii caudat și putamen) constituie stația principală de recepție a sistemului extrapiramidal, controlată prin mai multe bucle închise:

— *Circuitul cortico-strio-cortical*, a cărui existență a fost mult timp pusă în dubiu (fig. 147).

Eferențele acestui circuit, fibrele cortico-striate, s-au dovedit a fi un sistem întins, topic organizat și care converg de la aproape toate părțile cortexului cerebral către nucleul caudat și putamen. Experimental, punerea în evidență a acestor căi s-a făcut pe șobolani, iepuri, pisici, maimuțe, aplicându-se tehnicile de degenerare ale lui Glees și Nauta și, mai recent, metode ultrastructurale. Astfel, fiecare parte a cortexului cerebral a fost demonstrat că proiectează pe o zonă specifică a complexului putamino-caudat. Majoritatea proiecțiilor sînt derivate din cortexul ipsilateral, dar unele regiuni ale striatului primesc proiecții din cortexul senzorio-motor al ambelor emisfere. Cele mai multe proiecții vin de la cortexul senzorio-motor, iar cele mai puține, de la cortexul vizual. Fibrele cortico-fugale ajung la striat prin capsulele externă și internă și din lobul temporal prin căi sublenticulare, în timp ce unele din fibrele cortico-caudate directe și încrucișate merg prin fasciculul subcalos în asociere cu fibrele arcuate ale fasciculului fronto-occipital. Nu este încă clară proporția dintre fibrele cortico-spinale care se termină în caudat și putamen și colateralele venite de la alte sisteme cortico-fugale. Detaliile acestor proiecții cortico-striate obținute la animale nu pot fi comparate direct cu cele ale cortexului uman, dar este foarte probabil să existe unele conexiuni similare. Fibrele cortico-striate formează sinapse de tip I cu dendritele și soma neuronilor striati și, probabil, au un rol excitator.

Aferențele acestui circuit pleacă din caudat și putamen, trec prin nucleul palid, de care striatul este legat într-un mod organizat topic; porțiunea laterală a putamenului se proiectează numai pe segmentul extern al nucleului palid, pe cînd partea medială a putamenului și a nucleului caudat proiectează fie către ambele zone ale nucleului palid, fie numai în partea lui internă; apoi ajung la nucleul ventral lateral al talamusului și, de aici, se proiectează pe cortexul motor.

— Cel de-al doilea circuit este cel *nigro-strio-nigral*, în care eferențele pleacă din nucleul caudat și putamen și sînt reprezentate de fibrele strio-palidale și strio-nigrale, amîndouă cu activitate mare colinesterazică, dar implicate și în sinteza acidului gamma-aminobutiric (GABA) (McGeen și colab., 1973). Axonii lor se termină sub formă de vezicule sinaptice în nucleul palid și substanța neagră (Sigwald și colab., 1968). Aferențele acestui circuit sînt formate din fibrele nigro-striate care părăsesc substanța neagră și care, după un traiect care trece succesiv prin zona ventro-medială a tegmentului, bandoleta mediană a trunchiului și piciorul anterior al capsulei interne, se întrepătrund cu fibrele capsulare, avînd pe secțiunile histologice un aspect de pieptene, de unde și denumirea lor de „fascicul pieptănat”. Apoi ele se proiectează difuz în diferitele zone ale caudatului și putamenului (Moor și colab., 1971; Kempf și colab., 1968). Această conexiune reprezintă o cale dopaminergică, a cărei întrerupere produce scăderea concentrației în dopamină în neostriatul ipsilateral (Adams, 1968), concomitent scăzînd și activitatea enzimelor corespunzătoare (Anden și colab., 1966).

— Cel de-al treilea circuit este cel *strio-palido-intralaminostriat*, care, pe lîngă interconexiunile strio-palidale, face legătura între nucleul palid și nucleii intralaminari (nucleul centro-median și parafascicular) (fig. 148), care proiectează în nucleul caudat (Mehler, 1966). Acest cir-

cuit trece prin fasciculul talamic, care este continuarea fasciculului și ansei lenticulare, dar care conține și fibre dento- și rubro-talamice, iar din direcție opusă, fibre talamo-striate. Tot prin această cale se face legătura în ambele sensuri cu nucleul ventral lateral al talamusului.

În afară de aceste circuite care controlează activitatea striatului, recent a fost descris un alt circuit închis, care leagă striatul și palidul de nucleii rafeului mezencefalic și care ar fi un circuit serotoninergic (Fuxe și colab., 1971).

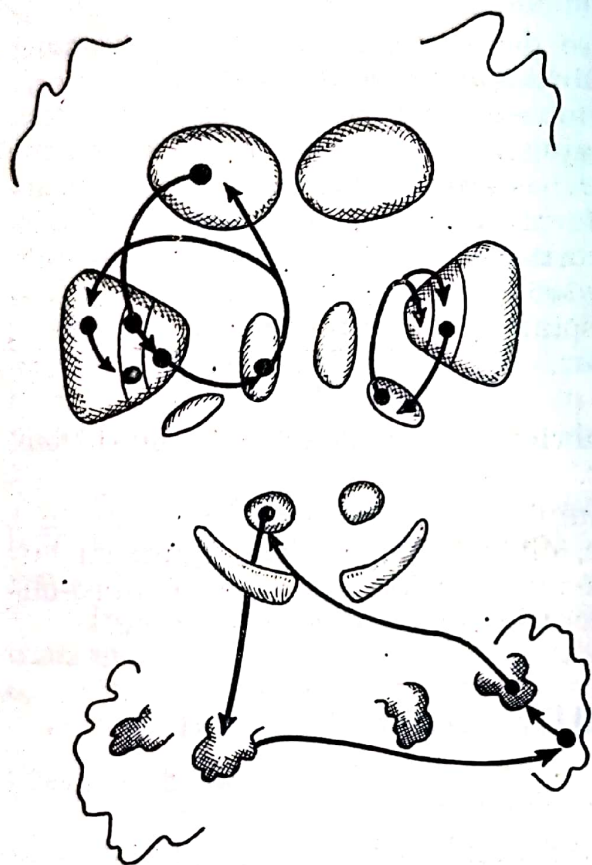


Fig. 148 — Circuitele palido-subtalamo-palidal și strio-palido-intralaminostriat.

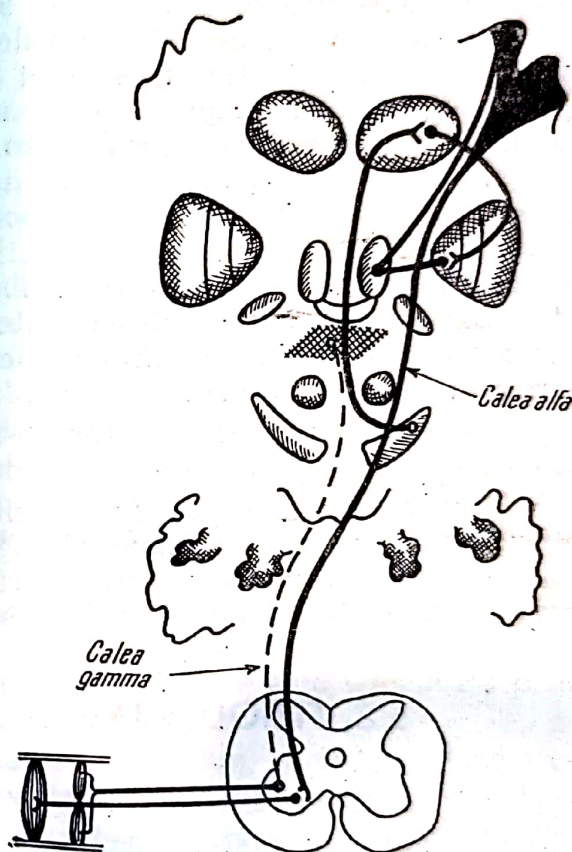


Fig. 149 — Circuitele nigro-caudato-palido-talamo-cortico-piramidalo-spinal (calea alfa) și tegmento-spinal (calea gamma).

Nucleul palid, pe lângă aferențele care le primește de la striat, are și el conexiuni în circuit închis cu nucleul subthalamic Luys. În acest circuit eferențele pleacă atât din porțiunea externă, cât și, mai ales, din cea internă a nucleului palid și formează fasciculul subthalamic; traversează apoi capsula internă și se termină în nucleul subthalamic. Aferențele subtalamo-palidale, cu toate că au fost demonstrate neurofiziologic (Fuxe, 1977), nu au putut încă fi evidențiate anatomic.

Sistemul palido-fugal alcătuiește, pe de o parte, cea mai importantă cale care pleacă de la corpii striati. Fibrele care alcătuiesc această cale fugală sînt groase și bine mielinizate, formînd o serie complexă de căi topografice, care diverg spre diferite structuri (fig. 149): 1) ansa lenticulară; 2) fasciculul lenticular; 3) fasciculul talamic; 4) fasciculul subthalamic; 5) fasciculul palido-hipotalamic; 6) fasciculul fibrei descendente.

Circuitele deschise principale, în care conectarea formațiunilor extrapiramidale se face cu cortexul și măduva spinării, sînt: circuitul nigro-caudato-palido-talamo-cortico-piramidal-spinal, care este principala cale prin care activitatea centrală extrapiramidală ajunge la nivelul motoneuronilor *alfa* din cornul anterior (la nivelul acestui circuit se poate observa cît de arbitrară este delimitarea sistemului extrapiramidal de sistemul piramidal), și circuitul nigro-caudato-palido-talamo-cortico-tegmento-spinal sau palido-tegmento-spinal — căi multisinaptice, care controlează activitatea motoneuronilor *gamma*.

Un alt circuit deschis cu valoare deosebită, în special la animale, la care este mai dezvoltat, este cel rubro-tegmento-spinal. El își are originea în porțiunea magnocelulară a nucleului roșu, iar fibrele sale descendente se încrucișează în trunchi, ajungînd la cornul anterior controlateral al măduvei. Celulele care dau naștere acestui tract sînt sub influențele nucleilor cerebeloși (emboliform și globos) și a fibrelor directe și încrucișate cortico-tegmentale și cortico-rubrale cu origine în zonele motorii corticale (Kuypers și colab., 1967). Astfel, acești neuroni de la care pleacă tractul rubro-tegmento-spinal sînt sub o dublă influență: cerebeloasă (prin intermediul nucleilor cerebeloși) și corticală (prin intermediul fibrelor cortico-rubrale).

Conexiunile palido- și striato-rubrice demonstrate anatomic, la om, par să aibă un rol funcțional secundar.

De asemenea, conexiunile palidului cu oliva bulbară nu sînt încă bine individualizate anatomofiziologic, oliva bulbară fiind legată cu nucleul roșu, cu cerebelul prin intermediul fibrelor olivo-dento-rubro-olivare și cu măduva spinării prin fasciculele rubro- și olivo-spinale.

5.2. FIZIOLOGIA SISTEMULUI EXTRAPIRAMIDAL

AL. ȘERBĂNESCU

Funcția normală a sistemului extrapiramidal este greu de izolat de aceea a celorlalte sisteme cu rol în reglarea motilității.

Este semnificativ faptul că într-o neurofiziologie relativ modernă a lui Ruch (1961), fiziologiei extrapiramidale îi este consacrată o singură pagină. Dar efortul pentru a o cunoaște și în special a o face cunoscută clinicianului este justificat, ținînd seama de ponderea mare pe care o are disfuncția acestui sistem în patologia neurologică și de progresele făcute în ultimii 10 ani prin studiile neurofiziologice, neuro-chimice și farmacologice ale sistemului extrapiramidal, care au completat în parte lacunele fiziologiei normale a acestui sistem.

Urmărind modificările pe care le suferă conexiunile, structurile și funcțiile sistemului extrapiramidal în filogenie, se observă că la reptile și păsări — cu un mare regim de mișcări automate — striatul este foarte dezvoltat, el fiind centrul cel mai înalt pentru controlul motricității (Hernick, 1948). La mamifere, odată cu procesul teleencefalizării, funcția lui de a emite modele de mișcări se reduce, dar îi rămîne un rol important în asigurarea stabilității și vitezei mișcării, parametrilor necesari pentru executarea mișcărilor fine.

Funcția lui normală se bazează pe integritatea unui sistem de circuite retroinformaționale (*feed-back*) pozitive și negative, ce se închid la diferite etaje ale sistemului nervos și care sînt interconectate prin două circuite deschise cu etajul spinal.

Cele două funcții importante ale sistemului extrapiramidal — participarea la reglarea motricității active (automate și voluntare) și participarea la reglarea tonusului muscular — sînt strîns corelate morfo-funcțional. În trei structuri centrale convergența acestor funcții este maximă, și anume, în: nucleul caudat, nucleul ventral al talamusului și cortexul frontal.

Nucleul caudat este punctul de origine al activității motorii automate și păstrează la om funcția de „*demaror*“ (Hassler, 1972) al mișcării voluntare. El este pus în funcțiune prin două circuite închise: primul, bucla cortico-caudato-corticală, are un rol deosebit în producerea mișcării voluntare, motivația, alegerea modelului motor și inițierea mișcării fiind de origine corticală; comanda de execuție a mișcării voluntare este transmisă prin acest circuit din lobul frontal către nucleul caudat, unde pune în funcțiune cel de-al doilea circuit închis — circuitul nigro-striogigral, cu rol de „*demaror*“ al mișcării. Ambele aceste circuite se închid la nivelul structurilor de la care au plecat, formînd un sistem de control retroinformațional, care asigură continuitatea mișcării pînă la finalizarea ei.

Este probabil că pentru producerea mișcărilor automate să fie suficient circuitul nigro-striogigral, nefiind necesară motivația mișcării sau alegerea modelului motor.

Impulsurile produse și întreținute în striat de aceste circuite sînt transmise prin intermediul nucleului palid spre nucleul ventral lateral al talamusului, unde se produce o accelerare a lor, ce este transmisă prin calea talamo-cortico-spinală pînă la etajul medular.

În nucleul ventral lateral al talamusului ajung și informațiile venite de la cerebel prin calea dento-rubro-talamică și care merg spre cortex.

În acest nucleu este locul de întîlnire și integrare a informațiilor care reglează viteza și stabilitatea mișcării cu cele care controlează amplitudinea și precizia ei.

La nivelul medular, ca și la nivelurile suprasegmentare, activitatea motorie este controlată prin servosisteme senzitivo-motorii.

O concepție care nu ia în considerație influențele aferente este lipsită de realism și, după Jung și Hassler (1960), „nu este nici măcar o idee utilă“.

Calea finală comună a activității motorii — motoneuronul *alfa* — este supusă unui mare număr de informații senzitive transmise de la mușchi, tendoane, articulații, piele. Diferite tipuri de receptori sînt specializați în acest scop: fusul muscular, corpusculii tendinoși Golgi, corpusculii Vater-Pacini, precum și anumite terminații nervoase libere în capsula articulară, sinovială și chiar în mușchi.

Dintre acești receptori, cel mai cunoscut este fusul muscular, datorită importanței pe care o are în reflexul miotatic (fig. 150). Totuși au rămas multe puncte de întrebare în ceea ce privește rolul activității fusului muscular la om, care probabil vor fi elucidate în viitor.

Numărul fusurilor musculare este foarte variabil. Astfel, scurtul abductor al policelui are 29 de fusuri musculare la un gram de mușchi, contra numai 1,4 în mușchiul marelui dorsal (Brodal, 1969). Numărul lor este deosebit de ridicat în musculatura paravertebrală și mușchii mici ai mîinii (Cooper, 1960).

Structura fusurilor musculare este caracterizată de prezența unei capsule conjunctive, în interiorul căreia se găsesc circa 10 fibre intrafuzale subdivizate în fibre „în sac nuclear” în număr de 1—4 și fibre „în lanț nuclear”, 6—10 pentru fiecare fus muscular.

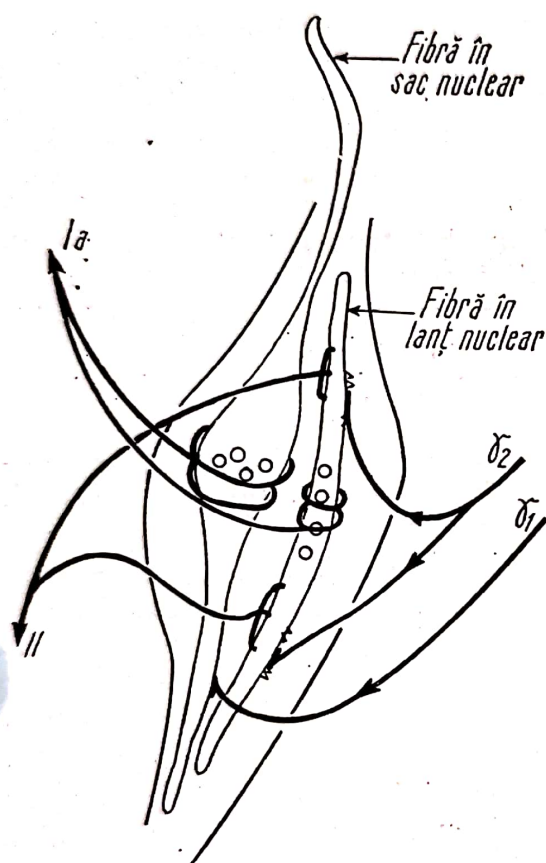


Fig. 150 — Schema unui fus muscular cu cele două tipuri de fibre intrafuzale — în sac nuclear și în lanț nuclear — cu eferențele și aferențele lor Ia și IIa și γ_1 γ_2 .

este excitată (întinsă) de lungirea pasivă a fibrei extrafuzale, fusul muscular fiind legat în paralel cu aceasta. Astfel, există o conexiune directă între lungimea celor două fibre. Potențialele provocate prin întinderea fibrei intrafuzale sînt transmise prin fibrele IIa, la motoneuronii alfa care produc contracția fibrei extrafuzale, scăzînd excitabilitatea celei intrafuzale, asigurînd-se în acest fel o lungime constantă a mușchiului. Acest mecanism de reglare este valabil însă numai pentru corecția statică necesară menținerii tonusului muscular.

Pentru reglarea dinamică a mișcării voluntare, există o conexiune inversă între cele două fibre intra- și extrafuzale.

Fibrele „în sac nuclear” au o zonă ecuatorială cu un diametru de 30 microni, neextensibilă, situată între doi poli striiați contractili. Lungimea fibrei este de 8 mm și depășește fusul muscular, fiind în contact direct cu fibra musculară extrafuzală (Cooper, 1963).

Fibrele „în lanț nuclear” sînt mai scurte (4 mm) și mai subțiri (15 microni) (Boyd, 1962). Ele sînt striate pe întreaga lor lungime.

Inervația eferentă este constituită de motoneuronii gamma, care au fost de asemenea subdivizați în gamma 1, care inervează polii contractili ai fibrelor „în sac nuclear”, și gamma 2, care inervează zonele paraecuatoriale ale acestor fibre și polii fibrelor „în lanț”.

Inervația aferentă este asigurată de fibre cu aspect anulo-spiralat în jurul zonelor ecuatoriale ale celor două tipuri de fibre interfuzale, care apoi se continuă cu aferențe de tip Ia, pentru cele „în sac nuclear”, și IIa, pentru cele „în lanț nuclear”.

Datorită structurii sale ecuatoriale necontractile, fusul muscular se activează la întindere. Zona de la care pleacă aferențele anulo-spiralate

Măduva trebuie să fie informată de la începutul mișcării asupra vitezei ce trebuie imprimată actului motor. Cu cât scurtarea inițială a fibrelor intrafuzale „în sac nuclear“ este mai mare și deci sensibilitatea ecuatorială crește, cu atât viteza imprimată mișcării este mai mare.

Fusul muscular în acest caz lucrează ca un comparator între fibra intrafuzală și cea extrafuzală, sfârșitul actului motor coincidând cu egalizarea lungimii celor două fibre.

Astfel, prin intermediul fusului muscular se asigură cele două aspecte ale creșterii excitabilității zonei ecuatoriale prin punerea ei sub tensiune — unul dinamic, în care de la fusul muscular pleacă informații asupra modificării de lungime pe unitatea de timp, și altul static, în care informația trimisă este instantanee. Ele au fost denumite întindere dinamică și statică și corespund celor două tipuri de sensibilizare a fusului muscular, între ele existând o corelare inversă.

Controlul suprasegmentar al buclei *gamma* a fost demonstrat prin numeroase argumente, primele fiind oferite de Granit și Kaada (1952). Ei au obținut o *gamma*-facilitate, prin stimularea tegmentului pontin și mezencefalic, a cortexului cerebelos, a hipotalamusului dorsal, nucleilor linei mediane ai talamusului, cortexului motor și a tractului piramidal, și o *gamma*-inhibiție după excitarea sistemului inhibitor bulbo-reticular, a cortexului frontal, orbital și a culmenului. Experiențe ulterioare au demonstrat însă că stimularea cortexului motor poate fie să faciliteze, fie să inhibe activitatea sistemului *gamma*, după cum a dovedit Kato (1964), prin stimularea cortexului motor și a tractului piramidal. Astfel,

TABELUL XV

Interacțiunea existentă între sistemul *gamma* dinamic
și sistemul *gamma* static

Sistem dinamic	Sistem static
<i>Aferențe</i>	
Terminații primare Aferența Ia Viteză de conducere 72—120 m/sec. Excitabile la viteza de contracție activă a fibrelor intrafuzale „în sac nuclear“	Terminații secundare Aferența IIa Viteză de conducere 37—72 m/sec. Excitabile la lungirea fibrei extrafuzale, care întinde pasiv fibra intrafuzală „în lanț nuclear“
<i>Eferențe</i>	
Pleacă de la motoneuronii <i>gamma</i> 1 Ajung la fibrele „în sac nuclear“	Pleacă de la motoneuronii <i>gamma</i> 2 Ajung la fibrele „în lanț nuclear“
<i>Efecte</i>	
Excită pe cale monosinaptică motoneuronii agonști Crește reacția dinamică în fibrele Ia, influențând puțin reacția statică Controlează reflexul de întindere fazic	Excită pe cale polisinaptică motoneuronii antagonști Crește reacția statică în fibrele IIa, influențând puțin reacția dinamică Controlează reflexul de întindere tonic

stimularea nucleului ventral lateral timp de 5 sec. cu o frecvență de 60 c/sec. produce inhibiția buclei *gamma* pe o perioadă de 50 sec.; schimbarea frecvenței produce însă o facilitare a acestui sistem. Date similare s-au obținut prin stimularea globului palid și a substanței negre. Studiul controlului suprasegmentar al buclei *gamma* întîmpină unele greutăți din cauza anesteziei. Barbituricele induc o facilitare, iar curarizarea animalului produce o blocare a buclei *gamma*.

Toate acestea fac probabilă existența unui sistem de servocontrol al circulației închise la diferite etaje ale structurilor extrapiramidale asupra circuitului *gamma*.

Controlul sistemului *alfa* se face, după Granit și colab. (1955) (fig. 151), prin două căi motorii, pe care ei le numesc „calea *alfa*” și „calea *gamma*”. Prima cale este alcătuită din fibre directe, rapide piramidale, iar cea de-a doua din fibre indirecte polisynaptice, care trec prin substanța reticulară. Calea *alfa* este deci o cale directă, chiar dacă uneori este interpus un neuron în cornul anterior între neuronul motor central și cel periferic. Stimularea globului palid produce o facilitare a sistemului *alfa* homo- și controlateral la pisica anesteziată, dar curarizată. Stimularea nucleului ventral lateral al talamusului produce, de asemenea, o facilitare controlaterală a sistemului *alfa* (dependentă însă de integritatea cortexului senzorio-motor), ca și stimularea decusației pirami-

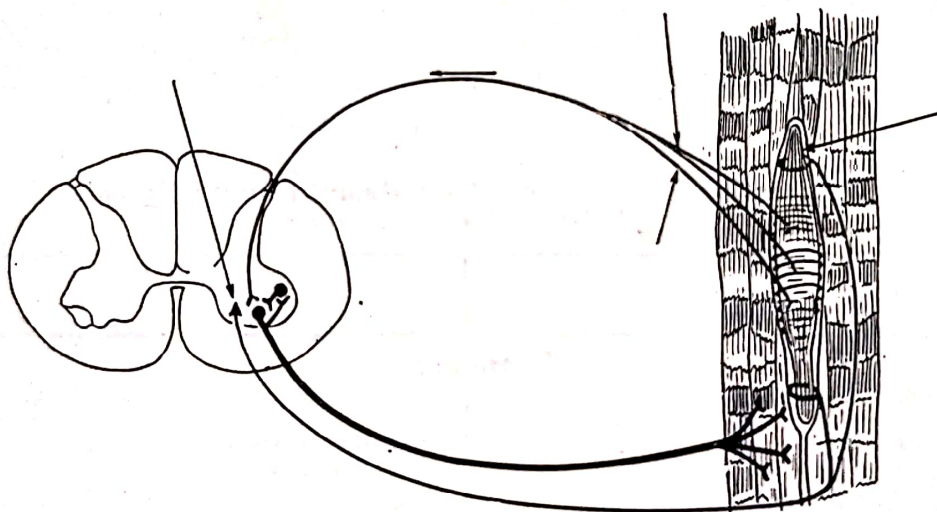


Fig. 151 — Bucla *gamma*: motoneuron *alfa* — fibră eferentă *gamma* — fus muscular — fibră aferentă — motoneuron *alfa*. Bucla Renshaw; motoneuron α — axon — interneuron Renshaw — motoneuron *alfa*.

dale, formației reticulare a punții și bulbului și a nucleului dințat (Sasaki și Tanaka, 1964). Calma și Kidd, în 1956, au introdus ideea interrelației activității sistemelor *gamma* și *alfa*: excitarea sistemului *gamma* ar produce o inhibiție a motoneuronilor *alfa* și, invers, inhibiția sistemului *gamma* ar duce la excitarea celulelor *alfa*. Fără discuție că acest sistem de inervație reciprocă simplifică mult realitatea, dar el este o modalitate de înțelegere la nivelul cunoștințelor actuale a modului cum intervine sistemul extrapiramidal în reglarea unei mișcări active.

Se poate admite astfel existența a două mecanisme fiziologice periferice, care controlează contracția musculară: unul care acționează prin stimularea directă a mușchiului prin eferențele motoneuronilor *alfa*; prin

acest mecanism s-ar produce o contracție bruscă, instantanee, fără nici o limitare a gradului de scurtare a fibrei extrafuzale; iar altul, prin intermediul sistemelor de servocontrol dinamic, care ar produce o contracție a mușchiului prestabilită.

Inițial se scurtează fibra intrafuzală dinamică („în sac nuclear“) în urma excitațiilor primite prin intermediul eferențelor *gamma* 1, iar apoi, prin activitatea aferențelor I a — motoneuronii *alfa* și fibra extrafuzală, sfârșitul actului motor coincidând cu egalizarea celor două fibre extra- și intrafuzale. Între sistemul dinamic și cel static există o conexiune inversă în timpul actului motor, primul acționând excitator pe extensori, cel de-al doilea, inhibitor pe flexori. La începutul mișcării predomină activitatea dinamică, iar la sfârșitul ei, activitatea statică.

Coactivarea motoneuronilor *alfa* și *gamma* din timpul unei mișcări face mai probabilă reglarea segmentară a motilității active printr-un sistem de servasistență, decât printr-unul de servourmărire (Dietrichson, 1971).

Un alt sistem retroinformațional spinal este cel alcătuit de bucla Renshaw. Celula Renshaw este tipul unui neuron intercalar medular. Secționarea rădăcinii dorsale și stimularea antidromică a unui nerv muscular produc potențiale de acțiune în celula Renshaw. Blocarea stricinică a celulelor Renshaw produce o creștere a descărcărilor motoneuronilor *alfa*, mușchiul intrînd în tetanos. Celula intercalară Renshaw este activată prin descărcarea motoneuronilor *alfa* și de stimularea antidromică a oricărei fibre nervoase motorii cu diametrul mare. Acțiunea ei asupra motoneuronului *alfa* fiind inhibitorie, celula Renshaw, prin inhibarea ei, va produce o dezinhibare a acestuia.

Influența inhibitorie a celulei Renshaw se exercită prin intermediul mediatorilor chimici (acetilcolină, glicină) (Eccles, 1957).

Descărcarea inițială, evocată de o salvă antidromică, este asociată cu o inhibiție recurentă a motoneuronilor *alfa*.

Celula Renshaw, la rîndul ei, poate fi inhibată de alte celule Renshaw cu semnificații atît în facilitarea recurentă, cît și în controlul inhibiției recurente printr-un circuit retroinformațional negativ asupra motoneuronilor *alfa* (Ryall, 1970).

Controlul central al acestui circuit este mai puțin bine cunoscut, dar inhibiția cea mai puternică este produsă de formațiunea reticulată mezencefalică de la nivelul substanței negre și, în ordine descrescîndă, formațiunea reticulară bulbară, talamusul ventral, cîmpul Forel și zona incertă (McLean și Leffman, 1967).

Se poate astfel imagina un model al unui act motor în care mișcarea este făcută pentru a atinge o țintă. Odată stabilită motivația mișcării, spre exemplu luarea unui obiect de pe masă, este ales un model de mișcare; aceasta produce o activitate corticală, care pornește demarșul caudat și care, la rîndul lui, induce un ritm de recrutare de 4/6 c/sec. în nucleul ventral al talamusului, această activitate fiind apoi transmisă, prin calea piramidală, motoneuronilor *alfa*.

Ritmul de recrutare nu este capabil însă să realizeze mișcarea, pentru aceasta fiind necesară, pe de o parte, o accelerare a generatorului talamic care ajunsă prin calea piramidală la motoneuronii *alfa* induce o creștere a frecvenței și sincronizării unităților motorii, iar pe de

altă parte, pentru a-i asigura un control asupra modelului prestabilit al mișcării, o activare a sistemului *gamma* dinamic venită pe calea tegmento-spinală, care produce o creștere a descărcărilor motoneuronilor *gamma* 1, contractia fibrei intrafuzale „în sac nuclear“, excitarea aferențelor I a și, în final, a motoneuronilor *alfa*. În acest fel se produce o cuplare între cele două elemente contractile — fibra extrafuzală și cea intrafuzală — necesară declanșării mișcării. Declanșarea și viteza de execuție a mișcării sînt în strînsă legătură cu diferența de lungime inițială între fibra musculară fazică și fusul muscular respectiv. Pe măsură ce mișcarea înaintază, diferența între cele două fibre scade și, odată cu ea, descrește și viteza de deplasare, făcînd posibilă corectarea traiectoriei balistice a mîinii spre țintă (direcționarea mișcării). Această corecție care intervine numai după ce a început mișcarea este făcută cu cel de-al treilea sistem cu rol în reglarea mișcărilor, un sistem de coordonare fină, constituit de cerebel.

În momentul ajungerii mîinii la țintă, diferența de lungime între fibra musculară fazică și fusul muscular se amortizează, viteza de deplasare fiind 0, coordonarea maximă făcînd posibilă executarea cu deosebită precizie a unor mișcări fine. În producerea acestor mișcări există o corelare inversă între stabilitatea mișcării care este asigurată de starea tonusului muscular controlat de sistemul *gamma* static (motoneuroni *gamma* 2, fus muscular, fibră intrafuzală „în lanț nuclear“, aferențe II a, motoneuroni *alfa*, fibră extrafuzală) și viteza mișcării controlate de sistemul *gamma* dinamic (motoneuron *gamma*, fus muscular, fibră intrafuzală „în sac nuclear“, aferențe I a, motoneuroni *alfa* — fibră extrafuzală fazică). Inițial stabilitatea mișcării este mică și viteza mare; spre sfîrșitul mișcării acest raport se inversează, demonstrînd existența unei inervații reciproce între aceste două sisteme.

5.3. BIOCHIMIA SISTEMULUI EXTRAPIRAMIDAL

AL. ȘERBĂNESCU

În urma dezvoltării neurochimiei specifice au fost descoperite o serie de substanțe cu rol de mediatori chimici ai funcțiilor nervoase. Dintre acestea, un rol deosebit la nivelul sinapselor extrapiramidale îl au dopamina, acetilcolina, acidul gamma-aminobutiric și serotonina.

Majoritatea acestor substanțe se găsesc într-o cantitate foarte mică, de cîteva micrograme/1 g țesut cerebral, în zone diferite ale creierului.

Progresele recente obținute prin dozarea acestor mediatori în diferite nucleu ai sistemului extrapiramidal au deschis orizonturi noi în înțelegerea fiziopatologiei lui. Deoarece din întreg sistemul nervos central cantitatea cea mai mare de dopamină, acetilcolină și acid gamma-aminobutiric se află în nucleii bazili, apare evidentă legătura la acest nivel între cei trei neurotransmițători.

Astfel, scăderea dopaminei în nucleul caudat, ca urmare a lezării substanței negre în parkinsonism, are drept consecință creșterea acetilcolinei în nucleul caudat. De asemenea, a fost observat că scăderea concentrației acetilcolinei și acidului gamma-aminobutiric apărută în lezarea nucleului caudat din coreea Huntington induce o eliberare crescută a

dopaminei secretată de neuronii substanței negre. Acestea sînt numai exemple mult simplificate ale rolului complex pe care îl joacă neurotransmițătorii în funcția și disfuncția sistemului extrapiramidal.

Rezultatele eforturilor combinate ale biochimistilor, histochimiștilor, farmacologilor și clinicienilor în studierea concentrației, sintetizării și metabolizării mediatorilor chimici în diferitele structuri extrapiramidale, cît și a acțiunii agonistilor și antagoniștilor sau chiar a interacțiunii lor fac obiectul unei prezentări sumare în această secțiune.

Datele expuse reflectă gradul de cunoaștere a acestor procese biochimice, unele încă insuficient elucidate, altele contradictorii. Ele au fost selectate cu scopul unei mai bune înțelegeri de către clinician a mecanismelor fiziopatologice ale sistemului extrapiramidal. Acest lucru este cu atît mai necesar, cu cît se impune, din ce în ce mai mult, ideea existenței, pe lîngă leziunea anatomică sau histologică, a unor leziuni biochimice responsabile de perturbarea unor activități fiziologice importante.

5.3.1. DOPAMINA

Dopamina a fost descoperită relativ recent de Carlsson (1957). Studiindu-se repartiția ei regională, concentrațiile cele mai mari au fost găsite în nucleii de la bază și în substanța neagră (Carlsson, 1959). Scăderea concentrației dopaminei în substanța neagră, constatată de Hornykiewicz (1960), și eliberarea urinară scăzută de dopamină și acid homovanilic la bolnavii cu parkinsonism (Barbeau, 1961), ca și cantitatea mare de dopamină și *turnover*-ul ei rapid în căile nigro-striate (Fuxe, 1965) au impus ideea că dopamina este un important mediator al sistemului nigro-striat. Ea este sintetizată cu predilecție de către neuronii substanței negre și se deplasează în lungul axonilor, pentru a se acumula în veziculele presinaptice, atît în jurul celulelor mici, cît și al celor mari din caudat și putamen (Fuxe și colab., 1971). După estimările făcute la nivelul neuronilor noradrenergici periferici, care sînt însă valabile și pentru neuronii aminergici centrali, concentrația mediatorului este mai mare în varicozitățile terminale (10 000 microni/g), decît în corpul celular (10—100 microni/g) sau în regiunea axonală (100—1 500 microni/g). Varicozitățile terminale sau butoanele sinaptice constituie locul unde este depozitată dopamina, la acest nivel făcîndu-se contactul cu elementele postsinaptice ale caudatului. Multiplicitatea acestor contacte este imensă fiecare fibră nigro-striată dopaminergică posedînd 500 000 de vezicule (Anden și colab., 1966). Dopamina este sintetizată și în caudat și putamen, dar în cantitate mai mică, *turnover*-ul ei fiind influențat de cel al dopaminei din substanța neagră.

Enzimele care participă la sinteza dopaminei sînt tirozin-hidroxilaza și dopa-decarboxilaza, ele avînd distribuție similară în nucleii bazali cu aceea a dopaminei, concentrația lor maximă fiind în substanța neagră (fig. 152). Aceste enzime sînt absolut necesare transformării dopei în dopamină. O scădere substanțială a dopa-decarboxilazei în substanța neagră a parkinsonienilor poate fi o explicație pentru cazurile refractare la tratamentul cu L-Dopa (Carlsson, 1973).

Experimental, cu ajutorul unei canule introduse în nucleul caudat și al perfuzării lui, s-a demonstrat eliberarea de dopamină și de acid homovanilic, produsul de degradare al dopaminei, spontan, sau în timpul stimulării substanței negre. Stimularea porțiunii rostrale și cau-

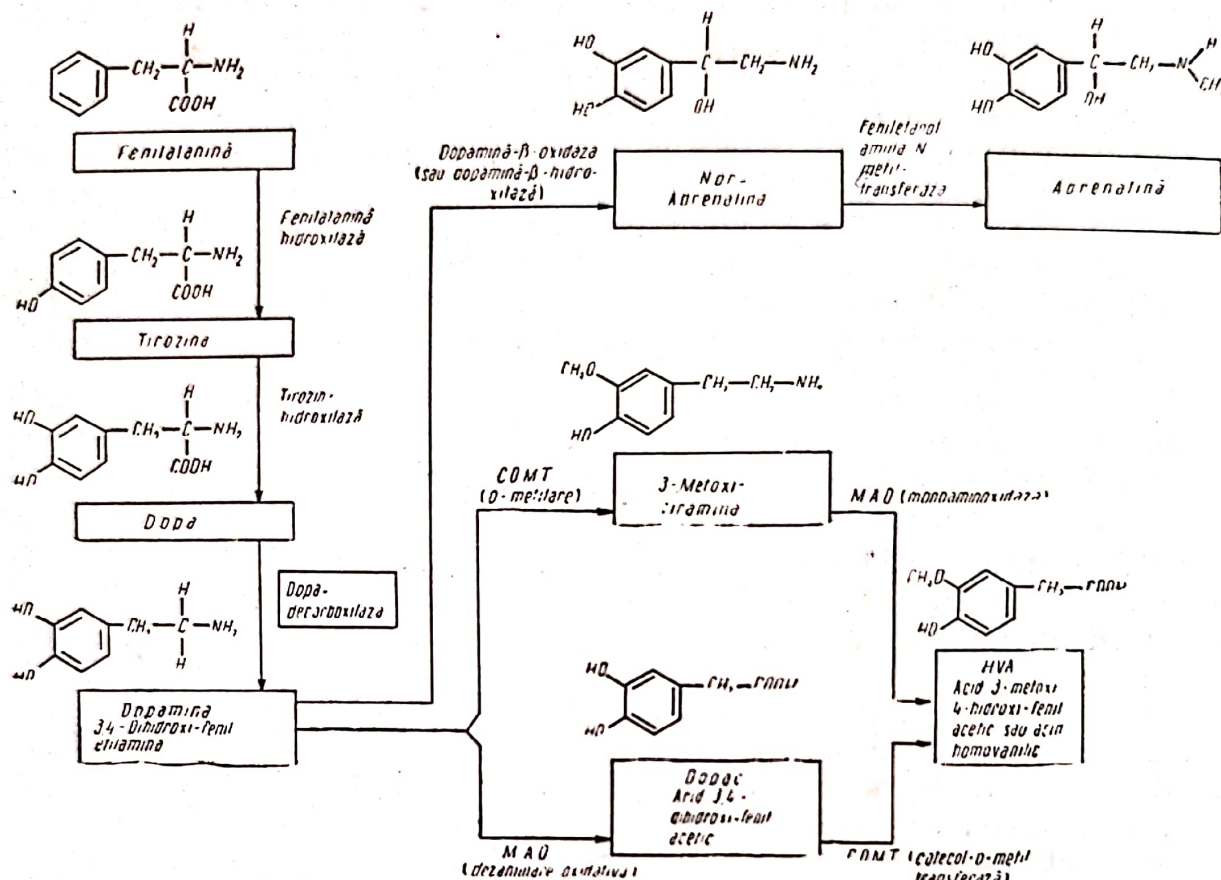


Fig. 152 — Metabolismul dopaminei.

dale a substanței negre produce o eliberare preferențială în nucleul caudat și, respectiv, în putamen (Hornikiewicz, 1973).

Odată dopamina eliberată în caudat, este rapid inactivată prin două mecanisme: unul enzimatic, la care participă două enzime — catecolometiltransferaza (COMT) și monoaminooxidaza (MAO) (Carlsson, 1972) —, iar altul în care inactivarea se produce prin recaptarea dopaminei de către neuronii dopaminergici (Iversen, 1974). Administrarea prelungită a L-Dopa poate produce, printr-un mecanism retroinformațional, o scădere a catecolometiltransferazei și a dopa-decarboxilazei și, în mod secundar, o descreștere în eficiența terapeutică. Alteori însă, după o anumită perioadă de tratament cu L-Dopa, se constată necesitatea scăderii dozei zilnice, ca urmare a apariției unei hipersensibilități a receptorului dopaminergic. Aceste două posibilități, scăderea dopadecarboxilazei și hipersensibilizarea postsinaptică, pot explica apariția, la același bolnav, a fenomenelor de sub- și supradozaj în același timp (Evarts, 1973).

Administrarea de dopamină microiontoforetic produce o hiperpolarizare a majorității celulelor nucleului caudat. Aceleași celule răspund

la stimularea substanței negre cu potențiale postsinaptice inhibitorii (IPSP). Prin urmare, dopamina are rol inhibitor postsinaptic în nucleul caudat. Uneori însă, dopamina poate avea și un rol excitator asupra unor celule ale acestui nucleu. După Albe Fessard (1971), dopamina inhibă celulele mari ale striatului și le excită pe cele mici. Doze mari de dopamină pot produce și stimularea putamenului (Hornikiewicz, 1973 a).

Agoniștii dopaminei au fost studiați în scopul de a cunoaște mai bine acțiunea dopaminei asupra receptorilor striati, pentru că este posibil, prin analogie cu ceilalți mediatori aminergici, ca acetilcolina și nora-drenalina să excite mai mult decât un singur tip de receptor dopaminergic.

Primii doi agoniști studiați au fost apomorfina (Cotzias și colab., 1972) și pribedilul (Vakil și colab., 1973; Chase și colab., 1974 a și Sweet și colab., 1974). Rezultatele obținute au fost limitate de efectele adverse. Cel mai recent dopaminergic investigat este un derivat de argotbromocriptină (Corrodi și colab., 1973 și Calne și colab., 1974). Componenta farmacologică activă este un reziduu de dietilamină al acidului lisergic, acesta fiind un agonist al dopaminei (Hungan și colab., 1974). Cu toate că aportul terapeutic al agoniștilor dopaminei în sindroamele parkinsoniene este încă departe de a fi mulțumitor, studiind efectele lor, se pot desprinde câteva concluzii indirecte asupra acțiunii dopaminei. Se îndepărtează în felul acesta și sugestia lui Sourkes (1971) că efectele bune ale tratamentului cu L-Dopa s-ar obține prin formarea altor metaboliți decât dopamina.

Faptul că în cazurile avansate de parkinsonism bromocriptina este mai eficace decât Dopa se datorează scăderii în această fază a bolii și a enzimei care transformă dopa în dopamină — dopadecarboxilaza, reducându-se în acest fel efectul terapeutic al dopei (Loyd și colab., 1973).

Agoniștii dopaminei, neavînd nevoie de această enzimă pentru metabolizarea lor, au o eficiență crescută în cazurile în care aceasta devine insuficientă. Se presupune de asemenea existența unei acțiuni diferențiate a agoniștilor, depinzînd de accesibilitatea și afinitatea lor față de receptorul dopaminergic.

Antagoniștii dopaminei sînt droguri care blochează receptorii dopaminergici; ei includ: fenotiazinele (ex. clorpromazina), butirfenonele (haloperidolul) și definilbutirpiperidinele (pimozidele). Toate aceste droguri pot induce parkinsonism. Klawans și colab. (1970 și Chase (1972) emit ideea că parkinsonismul este o perturbare a transmisiei dopaminergice, iar diskineziile ar fi produse printr-un exces al funcției dopaminei. Antagoniștii dopaminei, prin acțiunea lor de blocare funcțională a neuroreceptorilor dopaminergici, demonstrează rolul important pe care îl joacă dopamina în reglarea motilității.

Inhibitorii fosfodiesterazei au început să fie studiați odată cu descoperirea că în activitatea receptorului dopaminergic este asociată o adenilciclază (Kebobian și colab., 1972), care mediază acțiunea dopaminei. Ea se transformă în adenozinmonofosfat (AMP). Încercarea de a bloca această transformare prin cofeină, care este un inhibitor al fosfodiesterazei, enzima responsabilă de degradarea adenilciclazei în AMP, nu a produs efectele scontate decât *in vitro*.

Recent, a fost demonstrat rolul monoaminooxidazei în blocarea pătrunderii dopaminei în creier prin acțiunea pe care o exercită la nivelul endoteliului capilarelor cerebrale, unde oprește trecerea chiar și a dopaminei formate în endoteliul capilar sub acțiunea dopadecarboxilazei (Cotzias și colab., 1974). Administrarea la parkinsonieni a unui *inhibitor de monoaminooxidază (IMAO)*, asociat la tratamentul cu L-Dopa, are însă o aplicare redusă din cauza efectelor secundare (HTA).

În cercetările experimentale neuroclinice, observându-se că dopamina din cauza structurii sale complexe nu trece bariera hematoencefalică, s-a încercat un precursor al acesteia, L-Dopa. Cu toate că L-Dopa ajunge în creier, rata de metabolizare în periferie este foarte mare (95%). Din această cauză, s-a ajuns la asocierea unui *inhibitor al decarboxilazei*, care transformă dopa în dopamină, dar care are o structură mare moleculară și deci acțiunea ei este numai extracelulară. Asocierea între L-Dopa și inhibitorii de dopadecarboxilază a avut un dublu efect: a crescut cantitatea de L-Dopa care ajunge la creier și, consecutiv, au scăzut efectele secundare periferice.

Administrarea de L-Dopa cronic (*per os*) la pisică duce la formarea unei cantități considerabil crescute de dopamină și acid homovanilic nu numai la nivelul striatului (unde concentrația sa este cea mai ridicată), dar și în alte structuri (cortex, talamus, hipotalamus și mezencefal), în care în mod normal dopamina este scăzută sau chiar absentă (Langelier și colab., 1972). Studii prin metoda histofluorescenței au demonstrat o impregnare difuză cu dopamină a creierului după administrarea cronică a unor cantități mari de L-Dopa (Langelier și colab., 1974). Aceasta atrage atenția asupra posibilităților de reglare sau dereglare a unor mecanisme implicate în controlul motilității la diferite niveluri ale sistemului nervos central ivite în cursul tratamentului prelungit cu L-Dopa.

Recent a fost demonstrată influența dopaminei hipotalamice asupra „*releasing factors*”. Administrarea de L-Dopa produce o creștere a hormonilor de creștere în sânge (Boyd și colab., 1970), observată și la coreici de către Bird (1976). În parkinsonism, din cauza scăderii dopaminei, apare o creștere a secreției de prolactină, care poate fi cauza secreției abundente sebacee și descreșterii potenței sau fertilității.

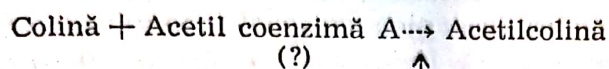
5.3.2. ACETILCOLINA

Acetilcolina este, după noradrenalină, mediatorul cu acțiunea centrală cea mai răspândită — de la cortexul cerebral, pînă la sinapsele sistemului Renshaw spinal. Există astăzi argumente importante pentru funcția sa de mediator al unora dintre conexiunile structurilor extrapiramidale. Acestea sînt:

— concentrația mare de acetilcolină găsită în nucleul caudat și în putamen (Cotzias, 1960). De asemenea, la animale a fost pusă în evidență o cantitate mare de acetilcolină în conexiunile caudato-palidale, caudato-nigrale, caudato-corticale și în conexiunile nucleilor talamici cu nucleul caudat (ex. nucleul ventral anterior) (Olivier, 1970).

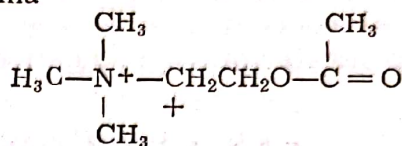
— Enzimele implicate în sinteza (ex. colin-o-acetiltransferaza) (fig. 153) și în degradarea (acetilcolinesteraza) acetilcolinei sînt prezente în concentrație mare în nucleul caudat la om și la animale (Calne, 1970).

Sinteză



Colinacetilază
(Ch A)

Hemicolină



Degradare

Acetilcolinesterază
(Ach E)

+

↑
—(?)

Anticolinesterazice Colină

(+ acetat)

Fig. 153 — Metabolismul acetilcolinei.

— Introducerea experimentală la pisică a unei canule în cornul anterior al unuia dintre ventriculii laterali și perfuzarea lui cu lichid cefalorahidian artificial fără acetilcolină arată eliberarea spontană de acetilcolină din caudat. Stimularea electrică a nucleului caudat face să crească concentrația acetilcolinei în lichidul perfuzat, același efect obținându-se și prin stimularea nucleului ventral anterior al talamusului și a unei zone a cortexului lângă polul frontal (McLennan, 1964).

— Administrarea iontoforetică a acetilcolinei produce depolarizarea neuronilor nucleului caudat, iar stimularea nucleului ventral anterior al talamusului induce la neuronii din nucleul caudat potențiale excitatorii postsinaptice (ESPS). Amindouă aceste efecte sînt blocate de atropină. Injectarea de Carbachol (agent colinomimetic) în nucleul caudat al pisicii produce un tremor, care este oprit de atropină (Connor, 1966). La parkinsonieni introducerea de acetilcolină în globul palid produce o creștere inițială a tremorului (Neshold, 1959). Administrarea de Tremorină, drog care face să crească concentrația acetilcolinei în nucleii bazali, produce un tremor similar cu cel observat în sindroamele parkinsoniene (Everett, 1970). Totuși, nu se poate vorbi de o specificitate a acestui drog pentru nucleii bazali. Holmstedt (1966) găsește la animalele tratate cu Tremorină o creștere a acetilcolinei în tot sistemul nervos central.

Cu toate aceste argumente în favoarea unei activități acetilcoliner-gice crescute în nucleii bazali și în special în nucleul caudat, rolul exact pe care îl are acest mediator în reglarea motilității nu a putut fi demonstrat, el fiind încă în stadiul de supoziție teoretică. Observațiile clinice au avut în mod indirect un rol deosebit în conturarea acțiunii acetilcolinei în sindroamele extrapiramidale. Astfel, administrarea de fizostigmină poate face să crească tremorul parkinsonian sau poate face să scadă miș-

cările coreice, demonstrând rolul complex pe care îl joacă acetilcolina în reglarea motilității. Acțiunea fizostigminei este centrală, spre deosebire de a altor anticolinesterazice (Tensilon), care nu trec prin bariera hemoencefalică având acțiune numai periferică și astfel neinfluențând tremorul sau mișcările coreice. De asemenea, este de reținut rolul deosebit pe care îl are terapia anticolinergică în parkinsonism, unde, reechilibrând concentrația de acetilcolină în striat, se obține o ameliorare a manifestărilor motorii specifice acestei afecțiuni.

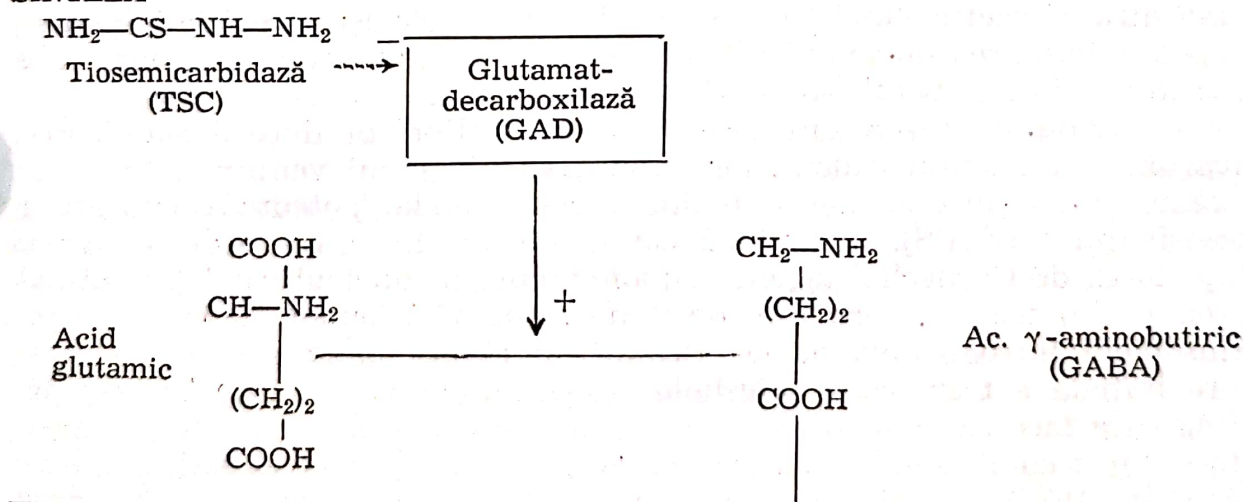
5.3.3. ACIDUL GAMMA-AMINOBTIRIC (GABA)

Acidul gamma-aminobutiric (GABA) se găsește în concentrația cea mai mare în substanța neagră (Fahn și colab., 1968) și în nucleul caudat, dar proporția concentrației GABA în caudat este de numai o treime față de aceea din substanța neagră.

GABA este sintetizat din glutamat de decarboxilaza acidului glutaminic (GAD) și este metabolizat în semialdehidă succinică de către GABA-glutamatttransferaza (GABA-T), care este o enzimă reversibilă. Resinteza GABA din semialdehida succinică se realizează într-o proporție foarte mică (Bird, 1973).

Determinind concentrația mediatorilor și enzimelor lor la un mare număr de creiere ale unor bolnavi cu coree Huntington, Pery și colab. (1973) au găsit o scădere importantă a concentrației GABA în substanța neagră, iar Bird și Iversen (1974) au găsit o scădere similară pentru GAD (fig. 154).

SINTEZĂ



DEGRADARE

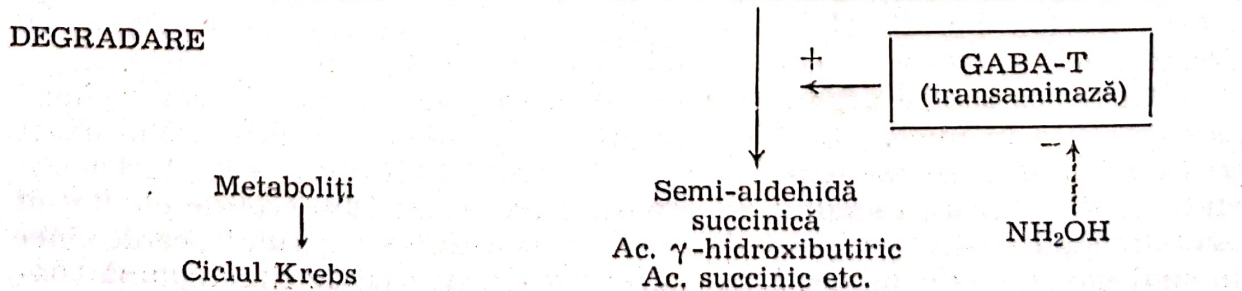


Fig. 154 — Metabolismul acidului γ-aminobutiric.

Distrugerea conexiunilor între caudat și substanța neagră sau lezarea nucleului caudat la pisică au produs o scădere importantă a concentrației GABA în substanța neagră (Kim și colab., 1971) și numai o scădere nesemnificativă în nucleul caudat și putamen. De unde se poate trage concluzia existenței unor neuroni bogați în GABA în striat, ai căror axoni ajung în substanța neagră. Sinapsele acestor neuroni sînt sinapse axosomatice cu neuronii substanței negre sau sinapse exodendritice proximale. Ele sînt caracterizate de mici vezicule sinaptice alungite și pot fi ușor diferențiate de sinapsele axodendritice și serotoninergice, care sînt recunoscute prin numeroasele lor vezicule cu nucleu dens, sau de sinapsele colinergice axodendritice distale, care au vezicule rotunde. Ele pot fi evidențiate prin metoda autoradiografică (Parizek și colab., 1971).

Acțiunea GABA este inhibitorie, ea scade activitatea sinaptică strio-nigrală prin diminuarea frecvenței de descărcare a celulelor nigrale (Yoshida și colab., 1971). Această acțiune inhibitorie pe care o are GABA asupra substanței negre este integrată într-un circuit retroinformațional caudato-nigral care controlează secreția de dopamină, care, la rîndul ei, prin intermediul neuronilor acetilcolinergici din caudat, o controlează pe aceea a neuronilor GABA-minergici.

Pentru studierea activității GABA la nivelul acestui circuit au fost întrebuintate două substanțe: picrotoxina (Grossman și colab., 1973) și bicuculina (Curtis și colab., 1970). Injectarea unilaterală de picroxină în nucleul caudat la șoarece produce clonii ritmice la membrele controlaterale, denumite „mioclonii focale” (Marsden, 1975). Injectarea bilaterală produce un sindrom asemănător cu torticolisul înțilnit la om. Aceleași efecte au fost obținute și prin injectarea în caudat a bicuculinei sau a DL-C-allylglicinei, inhibitor al GAD (Horton și Meldrum, 1973).

5.3.4. SEROTONINA

Serotonina — 5-hidroxitriptamina (5 HT) — se găsește în sistemul nervos în cantitate maximă în hipotalamus, apoi într-o proporție descrescîndă în *septum pellucidum*, nucleul caudat, mezencefal, măduva spinală, talamus, punte, cortex și cerebel. O concentrație crescută a mai fost găsită în sistemul limbic, în schimb în cortex nu există decît 1% din toată serotonina sistemului nervos.

Serotonina, ca și ceilalți doi mediatori aminergici, pentru a putea trece bariera hematoencefalică, trebuie să fie sub formă de precursor, 5-hidroxitriptofan (5-HTP), care este decarboxilat în serotonină, ce este stocată sub această formă în veziculele sinaptice. Inactivarea ei se face prin aceleași mecanisme cu ale celorlalte amine, adică fie prin recaptare, fie prin metabolizarea ei în acid 5-hidroxidolacetic (5-HIAA), care trece în lichidul cefalorahidian.

Acțiunea serotoninei asupra reglării motilității pare să se exercite la nivelul neuronilor serotoninergici ai nucleilor rafeului mezencefalic. Axonii acestor neuroni se îndreaptă spre nucleul caudat și putamen (Fuxe și colab., 1971) și spre nucleul palid (Portig și Vogt, 1969). Rolul fiziologic

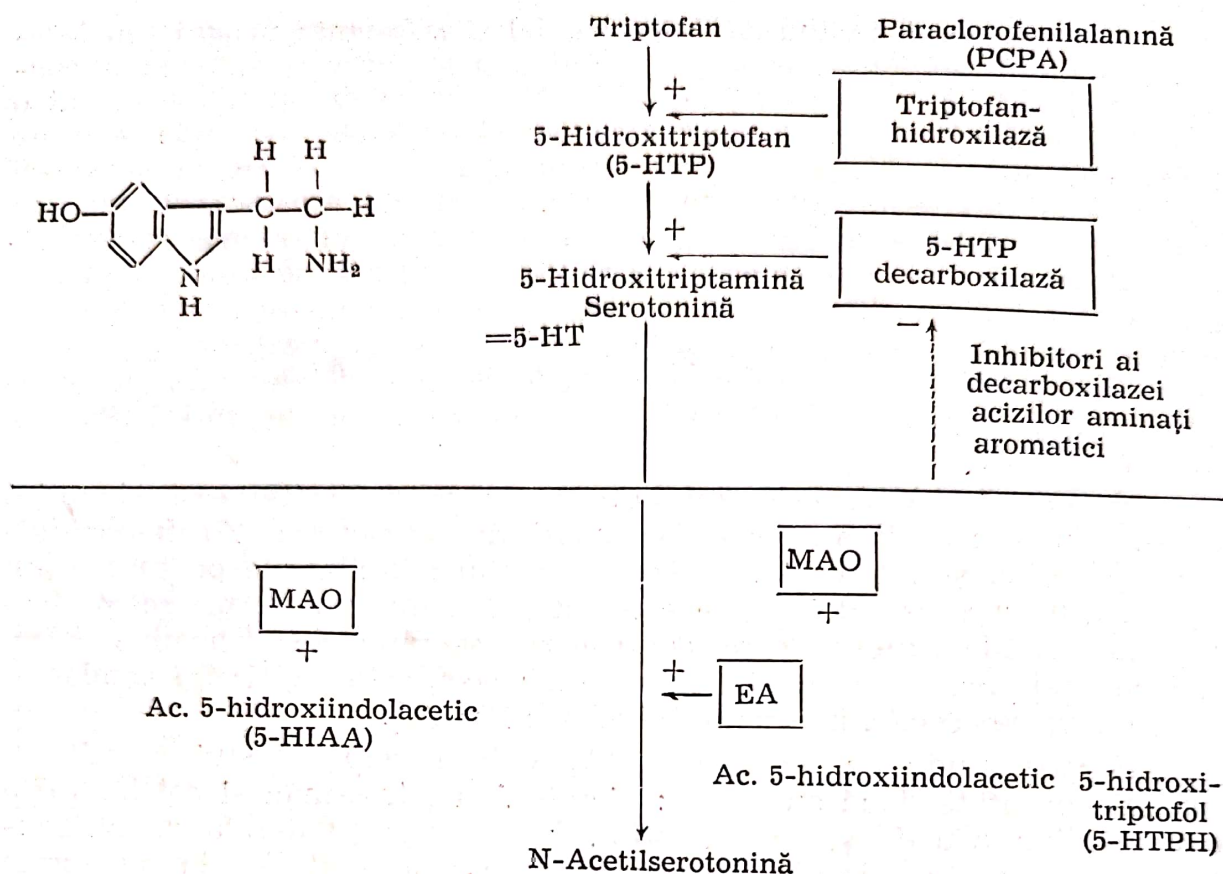


Fig. 155 — Etapele de degradare metabolică a serotoninei.

al serotoninei palidale nu este încă cunoscut. Este posibilă intervenția serotoninei la nivelul caudatului prin controlul asupra creșterii peste un anumit prag a secreției acetilcolinice, datorită rolului ei inhibitor asupra neuronilor acetilcolinergici.

Creșterea concentrației de serotonină sau hipersensibilizarea receptorilor ei au fost sugerate ca mecanisme posibile de inducere a miocloniilor infantile. Administrarea serotoninei singure (Lhermitte și colab., 1972) sau asociate cu un inhibitor de decarboxilază (Van Woert și Soldy, 1975) a avut efecte bune în miocloniile de acțiune și intenție apărute ca urmare a unui episod anoxic din timpul unui stop cardiac sau respirator.

Dozările în LCR de 5-HIAA înainte de începerea tratamentului au demonstrat valori scăzute ale serotoninei, la acești bolnavi existând o concordanță și cu examenul anatomopatologic, care a evidențiat degenerări ale neuronilor serotoninergici din mezencefal, caudat și putamen.

5.3.5. INTERACȚIUNEA MEDIATORILOR LA NIVELUL CONEXIUNILOR CENTRALE EXTRAPIRAMIDALE

a) *Interrelații dopamină-acetilcolină.* Balanța între activitatea dopaminergică și cea colinergică în nucleii bazali stă la baza unei funcții motorii normale. Corelarea acțiunii acestor doi mediatori este demonstrată clinic și farmacologic cu ajutorul unor substanțe care tind să reechilibreze această balanță în anumite stări patologice (ex. administrarea de

L-Dopa crește concentrația dopaminei, scăzând sinteza de acetilcolină în striat în sindroamele parkinsoniene, iar butirofenonele, care blochează sinapsele dopaminergice, cresc concentrația de acetilcolină în sindroamele coreice).

Raportul fiziologic între secreția de dopamină și acetilcolină este direct proporțional. O concentrație crescută de acetilcolină în nucleul caudat duce la o secreție crescută de dopamină în substanța neagră. Odată ce acest raport devine invers proporțional, fie prin scăderea secreției de dopamină și implicit creșterea de acetilcolină — ca în cazurile de parkinsonism —, fie prin creșterea secreției de dopamină ca urmare a scăderii acetilcolinei striatale — ca în coree —, se poate vorbi de o leziune biochimică a striatului.

Reechilibrarea acestei balanțe se poate obține prin modificarea *turnover*-ului (intensității și vitezei de metabolizare) celor doi mediatori. În cazul dopaminei, substanțe colinergice ca oxitremorina și fizostigmina îi cresc *turnover*-ul (Pletscher, 1975). Ele cresc concentrația acidului homovanilic în striat, fără să schimbe pe aceea a dopaminei, producând concomitent o eliberare și o metabolizare crescută a dopaminei în acest nucleu.

Substanțele anticolinergice (atropină, scopolamină, trihexifenidil) descreșc *turnover*-ul dopaminei, diminuând concentrația în acid homovanilic a striatului. Prin scăderea ratei de metabolizare a acetilcolinei, se reduce în același timp și secreția de dopamină. În cazurile în care au fost administrate droguri anticolinergice (trihexifenidil și atropină), ele au contracarat creșterea *turnover*-ului dopaminei observată după administrarea de neuroleptice (Haloperidol și Clorpromazină), care blochează receptorii dopaminergici. Aceasta este datorită creșterii concentrației acetilcolinei din nucleul caudat, ca urmare a blocării receptorilor postsinaptici de către neuroleptice și, deci, scăderii secreției dopaminei. Această reglare se face printr-un sistem retroinformațional pozitiv gabaminergic strio-nigral, care, de câte ori crește concentrația acetilcolinei, face să crească și *turnover*-ul dopaminei în substanța neagră prin eliberarea și metabolizarea ei în receptorii presinaptici. Un alt argument al acestei interrelații dopamină-acetilcolină este adus de administrarea de prometazină, care, cu toate că structural este apropiată de clorpromazină, nu blochează receptorii dopaminergici postsinaptici și nu produce nici o creștere a eliberării acetilcolinei striatale, demonstrând rolul direct pe care îl are dopamina în controlul secreției acetilcolinei și invers. În schimb, apomorfina și dopamina, stimulenți ai receptorilor dopaminergici, produc o diminuare a efectelor neurolepticelor asupra acestora și, implicit, asupra eliberării crescute de acetilcolină. La rândul lor, neurolepticele pot produce o scădere a efectelor L-Dopei și agoniștilor săi prin blocarea receptorilor dopaminergici. Cu ajutorul acestui mecanism, doze mici de neuroleptice, care nu cresc *turnover*-ul acetilcolinei, sînt capabile să inducă o creștere a secreției de dopamină.

Stadler (1974) insistă asupra importanței rolului pe care îl are relația dintre receptorii dopaminergici pre- și postsinaptici. Receptorul presinaptic ar fi reglat de sistemul dopaminergic și are ca scop eliberarea de dopamină din veziculele sinaptice, iar receptorul postsinaptic este reglat de cantitatea de dopamină existentă în spațiul sinaptic și are ca rol regla-

rea secreției de acetilcolină. Blocarea parțială a receptorului presinaptic este produsă de o doză mică de neuroleptice, ce pune în funcțiune sistemul retroinformațional strio-nigral și face să crească eliberarea de dopamină în spațiul sinaptic. Există însă și o blocare parțială a receptorilor postsinaptici (colinergici); la doze mici însă, probabil, predomină efectul inhibitor datorat creșterii eliberării de dopamină, efect mai mare decât cel produs prin blocarea parțială a receptorului postsinaptic. Aceasta ar putea fi o explicație a neinfluențării *turnover*-ului acetilcolinei la doze mici de neuroleptice. Odată cu creșterea dozelor de neuroleptice, se produce o blocare mai puternică a receptorilor postsinaptici (colinergici) și drept urmare apare creșterea *turnover*-ului acetilcolinei. Blocarea în experiment la pisică a receptorilor presinaptici prin gamma-butiliractone, care diminuează eliberarea presinaptică a dopaminei, confirmă aceste constatări. Doze mici de neuroleptice acționează în aceste cazuri asupra *turnover*-ului acetilcolinei, nemaiproducându-se acțiunea inhibitoare a dopaminei, a cărei eliberare este mult scăzută.

b) *Interrelația dopamină-acetilcolină-GABA*. Existența circuitului retroinformațional strio-nigral este probată prin argumente anatomice, biochimice și electrofiziologice. Dacă această cale este mono- sau polysinaptică, rămîne de demonstrat, dar este sigur că cel puțin o parte din această cale are drept mediator GABA.

Astfel, secționarea căii strio-nigrale care trece prin pedunculul cerebral produce o scădere cu peste 50% a concentrației de GABA din substanța neagră.

Iontoforeza neuronilor dopaminergici din zona compactă a substanței negre cu amfetamină, care este un agonist al dopaminei și are o acțiune stimulatorie asupra receptorului dopaminergic presinaptic, face să crească dopamina din spațiul sinaptic. Aceasta induce o stimulare a receptorului dopaminergic postsinaptic, avînd drept consecințe inhibarea celulelor acetilcolinergice și scăderea secreției de acetilcolină din caudat, în final producîndu-se, drept urmare a scăderii acetilcolinei striate prin intermediul căii retroinformaționale strio-nigrale gabaminergice, o scădere a sintezei de dopamină în substanța neagră.

Scăderea sintezei de dopamină observată după administrarea de d-amfetamină se produce însă numai în prezența unei căi strio-nigrale intacte (Bunney și colab., 1975).

Clorpromazina aplicată direct (iontoforetic) pe neuronii dopaminergici nu are nici un efect asupra acestora. Acțiunea ei de inversare a efectului secundar depresor al d-amfetaminei este o urmare a blocării receptorului postsinaptic, efectul fiind mediat prin circuitul retroinformațional strio-nigral.

Același efect de inversare a acțiunii d-amfetaminei asupra sintezei de dopamină se poate obține și după administrarea de picrotoxină, care blochează acțiunea inhibitoare a GABA asupra neuronilor dopaminergici.

Este interesant de reținut efectul inhibitor asupra sintezei de dopamină pe care îl are apomorfina, un alt agonist al dopaminei. Acest efect este repede blocat de administrarea i.v. a Haloperidolului sau a Clorpromazinei (blocante ale receptorilor postsinaptici).

Din aceste observații apare evident faptul că activitatea neuronilor dopaminergici, influențată fie la nivelul autoreceptorilor, fie al receptorilor pre- sau postsinaptici, este reglată indirect prin intermediul căii reținoinformaționale GABA-minergice.

Astfel, creșterea eliberării de acetilcolină în caudat produce o scădere a eliberării de GABA în terminațiile strio-nigrale. Consecutiv apare o scădere a inhibiției exercitate de GABA asupra neuronilor dopaminergici din substanța neagră, cu creșterea eliberării de dopamină în spațiul sinaptic. Aceasta are o acțiune stimulatorie asupra receptorilor postsinaptici, care controlează inhibitor neuronii colinergici striatali, în final producându-se scăderea de acetilcolină în caudat și reechilibrarea balanței dopamină-acetilcolină. Scăderea acetilcolinei striatale antrenează mecanismul descris anterior, dar cu acțiune inversă, adică scăderea de acetilcolină în caudat ar produce o creștere a GABA și o scădere a eliberării de dopamină în substanța neagră, ce ar duce la o creștere de acetilcolină striatală și, din nou, la echilibrarea balanței dopamină-acetilcolină.

c) *Interrelația dopamină-serotonină-acetilcolină*. Interacțiunea acestor trei mediatori este mai puțin cunoscută decât aceea dintre dopamină-acetilcolină-GABA.

Între acțiunea dopaminei și a serotoninei există o relație invers proporțională. Acțiunea serotoninei asupra neuronilor dopaminergici este inhibitorie, fie direct asupra autoreceptorilor, fie indirect prin mecanism competitiv la nivelul decarboxilazei, enzimă comună atât pentru sinteza dopaminei din Dopa, cât și a serotoninei din triptofan.

Hassler (1972) propune relația $\frac{5H : Ach}{DA}$ între cei trei mediatori. O creștere a numărătorului ar produce o creștere a tonusului muscular și o scădere a vitezei mișcărilor, iar o creștere a numitorului ar determina o creștere a tonusului și o creștere a vitezei mișcărilor.

Ruperea echilibrului ce există între factorii acestei relații ca urmare a perturbării elementelor care îl mențin ar sta la baza patologiei extrapiramidale.

Pletscher (1975) consideră însă această relație ca fiind discutabilă. Administrarea de rezepină, care produce o depleție de dopamină și acetilcolină striatală, este corectată prin administrare de L-Dopa, pe când creșterea de acetilcolină, urmare a efectului unui anticolinesterazic cu acțiune centrală (fizostigmina), este anihilată de administrarea de serotonină.

Astfel, dopamina și serotonina par să aibă un rol de modulator asupra sintezei de acetilcolină, reglând nivelul optim al concentrației acesteia în caudat (Levin, 1977).

TABELUL XVI

Acțiunea unor substanțe farmacologice asupra neuronilor dopaminergici și dopaminei

1. Substanțe cu acțiune asupra metabolismului dopaminei

- a) Inhibitori ai enzimelor care participă la sinteza dopaminei din Dopa — cresc doza la periferie
 - Inhibitori ai decarboxilazei — acționează numai la periferie, nu trec bariera hematoencefalică
 - Inhibitori ai tirozinhidroxilazei



- b) Inhibitori ai enzimelor care produc degradarea dopaminei (HVA)
 - opresc degradarea dopaminei
 - acționează la periferie
 - Inhibitori ai monoaminooxidazei
- 2. *Substanțe cu acțiune asupra adenilciclazei (in vitro acționează ca un „ecran” între receptorul pre- și postsinaptic dopaminergic)*
 - Inhibitori ai fosfodiesterazei — enzimă necesară degradării adenilciclazei în adenosinmonofosfat (AMP).
- 3. *Substanțe cu acțiune asupra autoreceptorilor sau receptorilor presinaptici dopaminergici*
 - a) Stimulante — măresc eliberarea și scad recaptarea sinaptică a dopaminei
 - Amfetamina
 - Cocaina
 - Amantadina
 - b) Blocante — inhibă autoreceptorii dopaminergici; scad sinteza de dopamină
 - Acidul gamma-aminobutiric (GABA)
- 4. *Substanțe cu acțiune asupra receptorilor postsinaptici dopaminergici*
 - a) Stimulante (agoniști ai dopaminei) — scad sinteza de dopamină prin mecanism de *feed-back*
 - Apomorfina
 - Pribedilul
 - Bromocriptina
 - b) Blocante (antagoniști ai dopaminei) — cresc sinteza de dopamină prin mecanism de *feed-back*
 - Butirofenonele (Haloperidol)
 - Butilpiperidinele (Pimozide)
 - Fenotiazinele (Clorpromazina)
- 5. *Substanțe cu acțiune indirectă asupra neuronilor dopaminergici*
 - a) Acetilcolina — prin mecanism de *feed-back* prin intermediul circuitului strionigral dopaminergic
 - Colinergicele
 - acetilcolina
 - oxitremorina
 - fizostigmina
 - Anticolinergicele — scad *turnover*-ul dopaminei;
 - atropina
 - scopolamina
 - trihexifenidilul
 - b) Antagoniștii acidului gamma-aminobutiric GABA — scad acțiunea inhibitoare a GABA și cresc sinteza de dopamină
 - Picrotoxina {
 - Bicuculina { blocante ale autoreceptorilor GABA-miner-
 - DL-Alilglicina — inhibitor al decarboxilazei acidului glutamic GAD, gici și ale neuronilor dopaminergici
 - enzimă care participă la sinteza de GABA din glutamat.
 - c) Serotonina — acțiune inhibitoare asupra *turnover*-ului dopaminei
 - directă, inhibitor al autoreceptorului dopaminei (mecanism nesigur)
 - indirectă, prin mecanism competițional asupra decarboxilazei.

5.4. FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI EXTRAPIRAMIDAL

AL. ȘERBĂNESCU

Datele clinice și electrofiziologice observate în diferite sindroame extrapiramidale în urma corectării anumitor disfuncții motorii prin intervenții stereotaxice au impulsionat cercetarea interrelațiilor structurilor strio-palido-talamice și a implicațiilor lor în apariția patologiei sistemului extrapiramidal. A urmat o acumulare mare de fapte asupra organizării și funcționării sistemului extrapiramidal, grație utilizării tehnicilor moderne neuroanatomice, electrofiziologice, neurochimice și neurofarmacologice. Ele însă necesită o sintetizare a lor, pentru a putea oferi o perspectivă asupra cunoașterii funcției motorii, atât de necesară omului. Uneori, însă, această simplificare a datelor este echivalentă cu o torsionare a adevărului.

În această secțiune, în prezentarea fiziopatologiei diferitelor semne extrapiramidale, firul conducător a fost stabilirea topografiei leziunii anatomice, al cărei rol este însemnat atât prin producerea deconectării diferitelor structuri extrapiramidale, cât și prin distrugerea celulelor din structurile afectate. Consecutiv acestor leziuni apare un dezechilibru neurochimic al mediatorilor și modulatorilor acestora, care induce o activitate neurofiziologică facilitatorie sau inhibitorie crescută.

Această activitate patologică, pentru a se putea repercuta la periferie, necesită păstrarea indemnă a celor două circuite mari deschise, care leagă structurile extrapiramidale de etajul spinal — calea *alfa* (piramidală) și calea *gamma* (tegmento-spinală).

Un rol mai puțin cunoscut, dar deosebit de important, îl joacă interfața (receptorul) dintre activitatea biochimică și cea neurofiziologică.

Pentru a lega datele fiziopatologice cât mai mult de cele clinice, vor fi expuse cauzele dereglării centrale, modul de transmitere a paterului patologic spre etajul spinal, iar apoi, mai amănunțit, va fi analizată apariția dereglării interrelației existente între etajul spinal și organul receptor caracteristică fiecărui sindrom extrapiramidal și care, în final, este responsabilă de apariția semnelor clinice.

S-a preferat, pentru o mai bună înțelegere, analizarea separată a unor disfuncții în reglarea motilității, ca urmare a lezării diferitelor structuri extrapiramidale. Acestea sînt fie defecte de inițiere și declanșare a mișcărilor, ca în cazul tremorului parkinsonian, fie modificări ale declanșării vitezei de execuție a actului motor, cum sînt akineziile și hiperkineziile, fie unele perturbări ale stabilității actului motor, cum sînt tulburările de tonus (hipertonia sau hipotonia extrapiramidală). Au fost de asemenea examinate cîteva cazuri de alternanțe sau coexistări ale diferitelor semne extrapiramidale apărute în cadrul unei afecțiuni extrapiramidale, la același bolnav, succesiv sau concomitent în decursul evoluției bolii.

O serie de date patologice expuse în secțiunea de neurochimie a acestui capitol, care au un corespondent neurofiziologic greu de interpretat, nu au fost redate în această secțiune.

5.4.1. FIZIOPATOLOGIA TREMORULUI

Tremorul poate fi definit ca o descărcare involuntară ritmică, grupată, sincronă a unor unități motorii ale unui mușchi sau ale unor grupe de mușchi.

Această activitate este reciproc alternantă între agoniști și antagoniști. Tremorul numai al antagoniștilor fiind extrem de rar, frecvența lui poate varia între 4 și 12 c/sec., în funcție de locul interferării sistemului extrapiramidal. Astfel, lezarea substanței negre produce un tremor de 4—7 c/sec., lezarea nucleului roșu produce un tremor de 8—9 c/sec., iar lezarea olivei bulbare, unul de 10—12 c/sec. Amplitudinea tremorului este sub control cerebelos și este invers proporțională cu starea tonusului muscular și a contracției voluntare; de asemenea, ea este influențată de stările emoționale. Așa-numitul „flapping tremor” nu intră în această definiție, deoarece în acest caz mișcarea ritmică ce mimează tremorul este produsă prin întreruperea inervației posturale (laps postural), perioadă care este urmată de o nouă contracție.

Semiologia tremorului poate fi diferențiată în funcție de momentul în care se găsește actul motor: tremor de repaus (apare în timpul relaxării), tremor de atitudine (apare în timpul menținerii unei posturi), tremor de mișcare (apare în timpul executării unei mișcări), tremor intențional (apare în timpul direcționării către o țintă a mișcării).

După criteriul etiologic, tremorul poate fi clasificat în: tremor fiziologic (constituțional), hormonal (tireotoxicoză, adrenalinic), toxic (fenotiazină, litium, difenilhidantoină, cofeină, nicotină, alcool, morfină, prin intoxicații cu metale grele — Hg, Pb, CO, He), metabolic (insuficiență hepatică), prin lezarea sistemului extrapiramidal (parkinsonism, tremor esențial, lezarea nucleului roșu sau a cerebelului).

În această secțiune, vom discuta numai tremorul fiziologic și cel parkinsonian, celelalte tipuri de tremor nefiind direct legate de lezarea structurilor extrapiramidale sau unele avînd încă o patogenie insuficient elucidată.

1. Mecanismele de producere a tremorului fiziologic au fost explicate de Lamarre și colab. (1975) prin următoarele argumente experimentale: la nivelul olivei bulbare există grupuri neuronale care au tendința să descarce sincron cu 8—12 c/sec. (Linass și colab., 1973). Introducerea de harmalină pe cale generală sau prin aplicare microiontoforetică direct pe celulele olivei bulbare crește remarcabil descărcarea acestora, ele comportîndu-se ca un adevărat generator neuronal central (Agid și colab., 1973).

Studii recente de microscopie au demonstrat că celulele olivei bulbare prezintă sinapse dendro-dendritice. Este posibil ca aceste sinapse să permită un cuplaj electrotonic, deci fără mediator. În acest mod ar putea fi explicată ușurința sincronizării activității acestor neuroni. Injectarea de harmalină are proprietatea de a mări tendința spre o activitate ritmică. Ea inhibă monoaminoxidaza și blochează pompa de Na^+ . Această perturbare duce la păstrarea Na^+ în interiorul neuronului, depolarizîndu-l pentru o anumită perioadă, suficient de mare ca să faciliteze cuplajele electronice cu celulele vecine. Activitatea ritmică considerabilă produsă este transmisă spre cerebel → trunchi cerebral → motoneuronii spi-

nali *alfa* tonici, avînd drept rezultat final apariția tremorului fiziologic. Acest tremor, în anumite condiții, poate deveni mai evident (de exemplu atunci cînd este activat prin alcool, tutun, cafea etc.), păstrîndu-și însă caracterul de tremor de atitudine. El este considerat ca o exagerare a oscilațiilor fiziologice ale sistemului static.

2. **Tremorul parkinsonian** este o mișcare involuntară care apare în repaus și postură și dispare în dinamică și în somn. Are un ritm regulat și o frecvență de 4—7 c/sec., fiind alternant pe agoniști și antagoniști. Apariția lui este urmarea unei leziuni centrale, îndeosebi a substanței negre, care produce întreruperea circuitului nigro-strio-nigral. Această deconectare între cele două formațiuni extrapiramidale, substanța neagră și striat, induce o dezechilibrare în striat a balanței dopamină-acetilcolină, prin scăderea aportului dopaminei din substanța neagră și creșterea sintezei acetilcolinei din striat. Se produce astfel o activare a striatului, cu rol de demaror al mișcării active, care, prin intermediul globului palid, pune în funcție generatorul neuronal al nucleului ventral lateral al talamusului. Acesta inițial descarcă cu o frecvență de 4—7 c/sec., similară cu aceea a ritmului de recrutare a unităților motorii. Nucleul ventral lateral își proiectează modelul de activitate spre cortexul frontal, iar de aici, prin calea piramidală, la motoneuronii *alfa* fazici spinali, rezultînd o contracție ritmică a fibrei musculare fazice. Declanșarea unei mișcări active face să crească rata de descărcare atît a neuronilor nucleului ventral lateral al talamusului, cît și, consecutiv, a unităților motorii periferice în așa fel, încît unei contracții voluntare medii sau maxime îi corespund o desincronizare completă a activității ritmice talamice și o dispariție a tremorului periferic. Se poate astfel afirma că tremorul parkinsonian este produs printr-o inițiere centrală defectă a unei mișcări, a cărei declanșare este blocată periferic. Aceste două manifestări patologice cu aspect pozitiv și negativ sînt urmarea aceleiași cauze: activitatea crescută a neuronilor acetilcolinerfici din nucleul caudat, datorită scăderii rolului inhibitor al dopaminei asupra acestor neuroni. Această activitate crescută este transmisă pe calea piramidală pînă la etajul spinal, unde produce o excitare a motoneuronilor *alfa* fazici, cu apariția ritmului de recrutare de 4—7 c/sec., și pe calea tegmento-spinală, cu un efect invers asupra motoneuronilor *gamma* cu relaxarea fibrei intrafuzale „în sac nuclear” ce produce blocarea declanșării mișcării.

Granit, Holmgren și Merton (1955) au propus ca un concept general existența acestor două căi de inervare a musculaturii periferice. Ele ar avea ca punct de plecare cortexul frontal și tegmentul mezencefalic și sînt cunoscute sub denumirea de calea *alfa* și calea *gamma*.

Calea *alfa* suprasegmentară (piramidală) proiectează monosinaptic sau prin intermediul unui interneuron. Totuși, astăzi este evident că fasciculul piramidal reprezintă numai o parte din fibrele suprasegmentare care controlează activitatea celulelor *alfa* din cornul anterior. Stern și Ward (1962) au arătat că stimularea globului palid homo- sau controlateral produce o facilitare a motoneuronilor *alfa*. Această facilitare nu este blocată de ablația cortexului senzitiv-motor, ceea ce presupune o proiectare a palidului direct spre tegment (Nauta și colab., 1966). Stimularea nucleului ventral lateral controlateral produce de asemenea o faci-

litare a sistemului *alfa*, dar aceasta este dependentă de integritatea cortexului senzitivo-motor.

Prin înregistrări intracelulare ale motoneuronilor *alfa*, Sasaki și Tamako (1964) au confirmat că activarea nucleului ventral lateral evocă potențiale postsinaptice ale motoneuronilor *alfa*, ca de altfel și excitarea decusației piramidale, formației reticulate, a punții, a bulbului sau a nucleului dințat. Unele dintre aceste excitații sînt conduse rapid spre motoneuronii fazici, altele sînt conduse mai lent spre motoneuronii tonici, prin căi multisinaptice, probabil tegmento-spinale.

Dacă o parte din simptomatologia parkinsonismului este o consecință a activării celulelor *alfa*, nu este de mirare dispariția ei după reechilibrarea biochimică a circuitului nigro-strio-nigral sau distrugerea stereotaxică a nucleului ventral lateral, relee importante ale căii *alfa*. Nucleul ventral lateral are un rol deosebit în reglarea ritmului și frecvenței de descărcare a unităților motorii. Cerebelul nu intervine decît în reglarea amplitudinii tremorului, iar cortexul frontal în integrarea informațiilor primite de la talamus, pe care apoi le trimite spre etajul spinal, prin calea piramidală. Sînt cunoscute cazurile de dispariție a tremorului parkinsonian prin întreruperea căii piramidale după apariția unei hemiplegii fie prin intervenții stereotaxice, fie în cadrul unor afecțiuni neurologice. Tremorul dispăre chiar dacă hemiplegia este însoțită de hipertonie, dar reapare odată cu ameliorarea activității voluntare.

La nivel segmentar, un rol deosebit îl au sistemele retroinformaționale negative, bucla *gamma* și bucla Renshaw.

Bucla *gamma* are un rol dublu, producînd o facilitare și o întîrziere a activității motoneuronilor sistemului pozitiv *alfa* și, de asemenea, o inhibiție postsinaptică directă sau prin intermediul unui interneuron asupra motoneuronilor antagoniști.

Bucla Renshaw produce o inhibiție recurențială tot postsinaptică drept urmare a desprinderii unei colaterale din axonul motoneuronului *alfa*, care, prin intermediul unui interneuron Renshaw, are un control inhibitor asupra ratei de descărcare a motoneuronului respectiv. În acest mod se realizează prelungirea hiperpolarizării induse de potențialul de acțiune printr-o activare tardivă venită prin circuitul inhibitor recurențial.

În tremorul parkinsonian, se produce a activare directă a motoneuronilor *alfa* fazici, capabilă să inducă ritmul de recrutare de 4—7 c/sec., dar disfuncția sistemului dinamic și, probabil, a circuitului recurențial face ca acest ritm să rămînă constant și alternant pe agoniști și antagoniști atît timp cît mușchiul se află în repaus, mișcarea involuntară în acest caz asemănîndu-se cu o mișcare voluntară avortată.

Făcînd o analogie cu alte servosisteme în care se produc oscilații, se poate afirma că dereglarea sistemelor retroinformaționale negative centrale și periferice este cauza apariției tremorului parkinsonian.

Experimental, tremorul postural asemănător cu cel din parkinsonism a putut fi reprodus la maimuțe mai bine decît celelalte semne extrapiramidale (akinezie și rigiditate). El a fost obținut prin cerebelectomie (Poirier, 1974), lezarea zonelor ventrale și mediale ale creierului localizate între porțiunea superioară a punții și caudal de hipotalamus și sub-talamus (Ward și colab., 1948; Metler și colab., 1947), dar cel mai apro-

piat de cel parkinsonian este cel obținut prin lezarea tegmentului ventro-medial al porțiunii superioare a punții și mezencefalului (Poirier și colab., 1966). Analizând datele rezultate prin leziuni anatomice ale tegmentului ventro-medial, se presupune că tremorul postural este urmarea întreruperii eferențelor nigrale ascendente și tractului rubro-spinal corespunzător.

Pierderea celulelor din substanța neagră la maimuțele cu asemenea leziuni este strins corelată cu modificările neuropatologice observate la bolnavii cu parkinsonism (Escorelle și colab., 1971). Observațiile cercetătorilor austrieci (Berhmeimer și colab., 1961) asupra descreșterii dopaminei în structurile extrapiramidale în creierele bolnavilor parkinsonieni, completate cu cercetările făcute prin tehnicile cu histofluorescență (Carlsson, 1962), au stabilit relația dintre scăderea dopaminei și serotoninei în neostriatul ipsilateral și lezarea tegmentului ventro-medial la maimuțe și pisici (Poirier, 1966). Administrarea de harmalină și harmină scurtcircuitează inhibitorii de monoaminooxidază. Ea poate să producă tremorul postural sau să-l accentueze la maimuțele cu leziuni ale tegmentului ventro-medial. Efectul ei rapid în inducerea tremorului pare însă a fi în legătură cu interferarea receptorilor dopaminergici (Poirier, 1966). La maimuțele cu lezarea la diferite niveluri a buclei rubro-

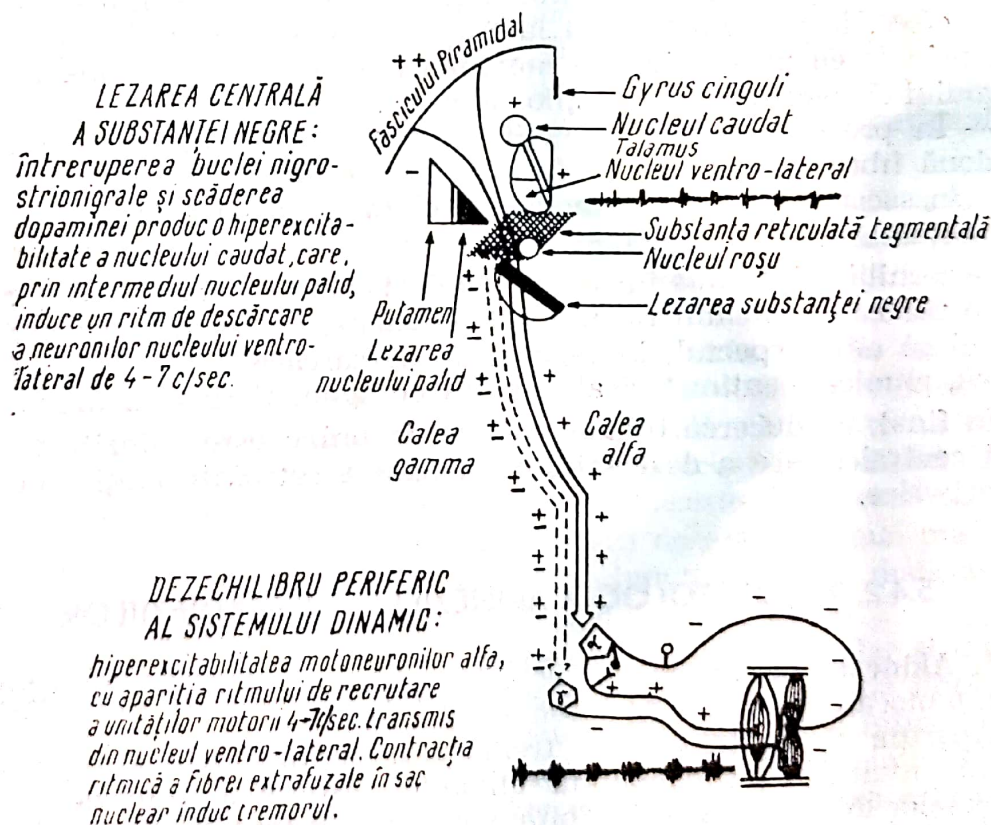


Fig. 156 — Schema fiziopatologiei tremorului.

olivo-cerebelo-rubrice, nu s-a putut obține tremorul postural decât după administrarea harmalinei. Această buclă, care pleacă din porțiunea parvocelulară a nucleului roșu, trece prin olivă, cortexul cerebelos și nucleul dințat. Ea reprezintă un mecanism important în controlul motilității ac-

tive la animale; totuși, lezarea acestei căi fără perturbarea biochimică prin introducerea harmalinei nu produce tremorul.

Rezultatele intervențiilor stereotaxice confirmă ideea că globul palid (McGreen și colab., 1973) și nucleul ventro-lateral al talamusului (Cooper și colab., 1958 a) sînt implicați în elaborarea activității ritmice care produce tremorul parkinsonian. Această activitate ritmică a fost înregistrată la modelul experimental la maimuțe cu leziuni ale tegmentului ventro-medial (cu și fără harmalină), sincron electromiografic și în cortex (Coordeau și colab., 1960), talamus (Lamarre, 1974) și în diferite structuri ale trunchiului cerebral. Fillion și colab. (1974) au reușit să culeagă extracelular din palid o activitate ritmică la maimuțe cu leziuni bilaterale ale porțiunii interne a globului palid și care clinic prezentau tremor, rigiditate și akinezie la toate extremitățile; neuronii palidali aveau o frecvență de descărcare mare și o activitate mai mult sau mai puțin ritmică (care nu a fost culeasă niciodată la maimuța normală). Această activitate prezenta din timp în timp frecvența tremorului periferic, apomorfina și agoniștii dopaminei producînd oprirea lui.

În concluzie, se poate afirma că tremorul parkinsonian apare în următoarele condiții:

— În prezența unei disfuncții centrale prin deblocarea demarorului striat datorită lezării circuitului nigro-strio-nigral, se induce un ritm de 4—7 c/sec. în nucleul ventral lateral, de unde este transmis spre cortex și, prin calea piramidală, la motoneuronii *alfa* fazici, unde ia aspectul ritmului de recrutare a unităților motorii.

— În prezența unei disfuncții periferice, prin lipsa de cuplare a celor două fibre extrafuzale — fazică, care se contractă ritmic, și intrafuzală „în sac nuclear“, care rămîne relaxată — producîndu-se un defect în declanșarea mișcării (fig. 156).

Dezechilibrul produs între cele două sisteme — static și dinamic —, pe de o parte, și sistemul recurențial Renshaw, pe de altă parte, face ca tremorul să aibă aspectul, în repaus, de descărcare a unităților motorii, sincronă, ritmică, continuă și alternantă pe agoniști și antagoniști.

În final, producerea tremorului parkinsonian este datorită unei disfuncții centrale, care a dezechilibrat sistemele retroinformaționale negative periferice.

5.4.2. FIZIOPATOLOGIA AKINEZIEI ȘI HIPERKINEZIILOR

1. **Akinezia** parkinsoniană este caracterizată printr-o încetinire și, uneori, o blocare a mișcărilor automate și voluntare.

Apariția akineziei, ca și a tremorului parkinsonian este în strînsă legătură cu disfuncția sistemului dinamic, urmare a unui dezechilibru al proceselor de excitație și inhibiție suprasegmentare, transmise la etajul spinal sub forma unei activități crescute a motoneuronilor *alfa* fazici și a unei inhibiții a motoneuronilor *gamma* dinamici.

Cu toate că modificarea suprasegmentară cea mai cunoscută în producerea akineziei este scăderea dopaminei striatale ca urmare a lezării substanței negre și că există chiar o confirmare terapeutică a acestui fapt, reducerea de către unii cercetători a întregului proces fiziopatologic al

akineziei numai la această constatare biochimică este nejustificată. Scăderea dopaminei este însoțită și de o creștere a acetilcolinei striatale (Javoi și colab., 1974). Semnificația acestei eliberări crescute de acetilcolină este numai în partea cunoscută. Ea ar controla, prin intermediul unui interneuron, calea descendentă strio-nigrală gabaminergică (Kim și colab., 1971), ale cărei efecte s-ar opune printr-un mecanism retroinformațional celor ale căii ascendente dopaminergice (Greves și colab., 1975). Astfel, această buclă nigro-strio-nigrală (Levin, 1972) ar regla producerea dopaminei din substanța neagră. Feltz (1975) susține existența unui control dublu al acestei bucle, funcționând cu doi acizi aminați: unul excitator (acidul glutamic) și altul inhibitor (acidul gamma-aminobutiric), acest lanț cu doi neuroni stînd la baza interrelațiilor nigro-striale. Sistemul dopaminergic ar internevi asupra acestui circuit modulînd activitatea sa fie direct, fie prin intermediul interneuronilor colinergici.

Sistemul dopaminergic nigro-striat face parte din fasciculul medial al telencefalului; acest fascicul grupează principalele căi descrise pentru suportul motivației și realizării comportamentului, de fapt orice leziune a acestui fascicul putînd produce o stare akinetică.

La nivel segmentar spinal, această disfuncție centrală se repercutează asupra motoneuronilor *alfa* fie direct prin circuitele deschise (*feed-forward*), fie prin intermediul circuitelor închise (*feed-back*). Acestea din urmă sînt dispozitive la nivel spinal cu aspect de „reglatoare“, ca sistemul retroinformațional static cu rol în reglarea tonusului muscular, sau de tipul „servomecanismelor“, ca sistemul retroinformațional dinamic cu rol în controlul actului motor.

În cazul akineziei se produce, pe de o parte, o activare a motoneuronilor *alfa* din cornul anterior spinal pe cale directă de la cortex, iar pe de altă parte, o inhibiție a motoneuronilor *gamma* dinamici. Aceasta are drept urmare apariția unei disfuncții a sistemului dinamic. Raportul de lungime între cele două fibre musculare — intrafuzală „în sac nuclear“ și extrafuzală fazică — este invers decît cel fiziologic, în akinezie, fibra extrafuzală fiind mai scurtă decît cea intrafuzală. Or, pentru a se putea produce mișcarea, inițial trebuie să existe o scurtare a fibrei intrafuzale „în sac nuclear“; cu cît diferența între aceste fibre este mai mare, cu atît declanșarea este mai rapidă și viteza de execuție mai mare. Mișcarea se amortizează însă pe măsură ce lungimea celor două fibre se egalizează, ajungînd în momentul final să aibă viteza zero.

În parkinsonism existînd o relaxare a fusului muscular și un tonus crescut al fibrei musculare fazice, declanșarea mișcării este împiedicată sau, atunci cînd ea este posibilă, din cauza diferenței mici între lungimea celor două fibre musculare, viteza imprimată mișcării este mică. Uneori, se ajunge la egalizarea fibrelor înainte de țintă și mișcarea este frînată; alteori, din cauza unor factori centrali (emoție), se poate restabili pentru perioade scurte raportul normal dintre cele două fibre și mișcarea se declanșează și se execută într-un regim aproape normal. Această stare a fost denumită *kinezie paradoxală*, spre a o diferenția de un sindrom mai complex, care apare cu o frecvență destul de mare în timpul tratamentului prelungit cu L-Dopa și denumit *akinezie paradoxală*.

Manifestările clinice ale akineziei — ca faciesul fijat, sărăcia și încetinirea mișcărilor, pierderea balansului brațelor, latero- și retropulsia, dificultatea în inițierea unei mișcări, pierderea gestualității, micrografia și palilalia — sînt în parte explicabile prin același mecanism fiziopatologic. La baza apariției lor se află scăderea dopaminei datorită lezării substanței negre, de unde și răspunsul spectacular uneori la tratamentul cu L-Dopa.

În cazurile în care akinezia este pură, neînsoțită de rigiditate sau tremor, pe prim-plan se află dificultățile de pornire sau „*la mise en marche*” și cele de vorbit. Barbeau (1972) denumește aceste tulburări de motilitate, tulburări de „set” (program).

Atît la om, cît și la animal, experimental, akinezia devine mai evidentă cînd leziunea centrală este bilaterală. La om distrucția bilaterală a palidului produce o akinezie gravă (Contamin și colab., 1971 și Cooper, 1969), iar la maimuță (Larochelle și colab. 1975) s-a creat un model experimental prin lezarea ventro-medială bilaterală a mezencefalului și a porțiunii caudale a hipotalamusului, care produce o akinezie foarte gravă la acest animal.

Totuși, în cele mai multe cazuri akinezia este însoțită de rigiditate. Atunci cînd apare ca urmare a rigidității, ea este mai ușor de evaluat cînd hipertonia este unilaterală (hemiparkinsonism). În aceste cazuri mișcările fine ale degetelor, adiadokinezia și balansul brațului în timpul mersului sînt mult ameliorate după diminuarea rigidității. Dar această ameliorare este datorită, în primul rînd, scăderii tonusului fibrelor roșii ale mușchilor agoniști și antagoniști.

Hipertonia fibrelor musculare roșii poate modifica executarea unei mișcări, jenînd contracția voluntară, pe care o încetinește. Dar atît prin aspectul ei clinic, cît și prin cel fiziopatologic această încetinire trebuie diferențiată de akinezie, fiind denumită de unii „bradikinezie secundară” (Ajuriaguerra, 1971; Gautier, 1971; Narabayash, 1975).

Leziunea unilaterală a tegmentului ventro-medial la maimuță produce un tremor postural și hipokinezie, dar cel mai adeseori aceste simptome sînt asociate cu hipotonie (Ohye și colab., 1970; Poirier și colab., 1972); aceeași observație a fost făcută și la parkinsonienii care au suferit leziuni traumatiche ale tegmentului ventro-lateral (Kramer și colab., 1947) (fig. 157). Existența tremorului postural asociat cu hipokinezie la modelul experimental pe maimuță, iar pe de altă parte dificultatea cu care se obține rigiditatea la aceste modele demonstrează existența unor mecanisme fiziopatologice diferite pentru tremor și rigiditate.

În concluzie, se poate spune că apariția akineziei are următoarele cauze:

a) o *disfuncție centrală* apărută în urma întreruperii circuitului retroinformațional nigro-strio-nigral la nivelul substanței negre, cu scăderea eliberării de dopamină în striat și cu repercusiune asupra etajului spinal prin intermediul căilor *alfa* și *gamma*;

b) o *disfuncție periferică* apărută ca urmare a dezechilibrului central și care duce la o dereglare a sistemului dinamic, prin relaxarea fibrei intrafuzale „în sac nuclear”. Contracția, la începutul actului motor a fibrei intrafuzale fiind esențială, ea lucrînd ca un comparator periferic pentru reglarea vitezei de declanșare și deplasare a segmentului motor,

— diferența de lungime între cele două fibre — intra- și extrafuzală — fiind direct proporțională cu viteza de declanșare a mișcării.

2. **Hiperkineziile** grupează sindroame neurologice foarte diferite, conturate mai mult sau mai puțin bine clinic, ca: stereotipiile, diskineziile, mișcarea coreică, atetoză, hemibalismul. Ele sînt afecțiuni în care

**LEZIAREA CENTRALĂ
A SUBSTANȚEI NEGRE:**
dezechilibrarea balanței acetilcolină-
dopamină prin scăderea dopaminei;
hiperexcitabilitatea căii alfa față de
calea gama.

**DEZECHILIBRUL PERIFERIC
AL SISTEMULUI DINAMIC:**

activarea motoneuronilor alfa
și contracția fibrei extrafuzale dinamice,
cu relaxarea fibrei intrafuzale în sac nuclear
duc la încetinirea declanșării și deplasării
mișcărilor — apariția akineziei

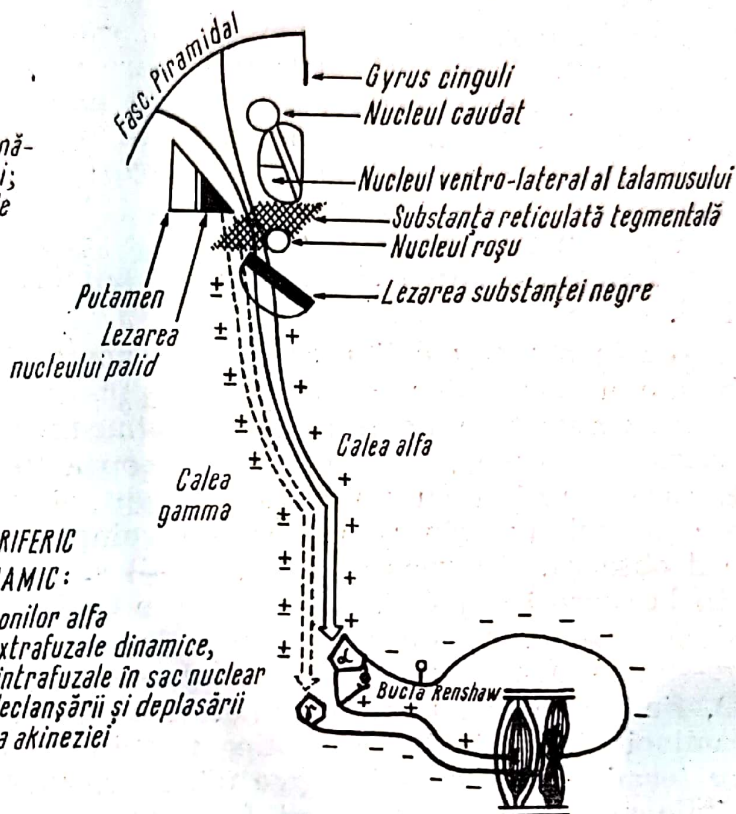


Fig. 157 — Schema fiziopatologiei akineziei.

activitatea motorie involuntară interesează axul corpului sau numai membrele. Încercarea de a găsi o explicație fiziopatologică unică acestor boli sau sindroame este sortită eșecului. Studiul lor este cu atât mai dificil, cu cât nu s-a putut realiza un model experimental satisfăcător, iar datele de neuropatologie sau de neurochimie au rămas încă neconvingătoare. Schema fiziopatologică mult simplificată în care hiperkineziile sînt considerate ca o modificare a circuitului nigro-strio-nigral, în sens opus celei observate în akinezie, nu explică decît unele dintre hiperkinezii și corespunde numai în parte mecanismului complex prin care acestea sînt produse. Dezechilibrarea acestui circuit în unele hiperkinezii este urmarea lezării nucleului striat, în cazul coreei producîndu-se o scădere a acetilcolinei și o creștere a dopaminei. Inversarea concentrației acestor doi mediatori în striat este capabilă să inhibe palidul, care nu mai controlează suficient nucleul ventral al talamusului. Acesta intră în hiperreactivitate neuronală, care este transmisă spre cortex și apoi, prin calea piramidală, spre etajul spinal. La acest nivel se produce o rupere a echilibrului excitației motoneuronilor alfa și gamma prin hiperactivarea motoneuronilor gamma dinamici. Drept urmare, crește diferența de lun-

gime între fibrele extrafuzale și intrafuzale fazice. În momentul în care această diferență devine critică, mișcarea este declanșată prin sistemul retroinformațional negativ spinal. Modelul ei nefiind însă ales printr-o motivație anume, ea este anarhică și involuntară. Mișcarea are o bruscă mai mare decât cea normală (diferența critică între fusul muscular și fibra musculară extrafuzală fiind și ea mai mare). Ritmul și amplitudinea mișcărilor sînt neregulate și modificate în timpul actului motor. Viteza mișcărilor, după Hassler (1972), este reglată de doi centri: unul aflat în striat, pentru mișcările fine, care necesită o viteză mai mică de execuție, dar precizie mare, și altul în nucleul Luys, pentru mișcările ample balistice, care necesită o rapiditate mare în execuție.

Modificările biochimice centrale care intervin în producerea hiperkineziilor sînt sistematizate de Bioulac (1976) în trei mari cauze: hiperfuncția căii nigro-striate dopaminergice, scăderea activității colinergice în striat și perturbarea sistemelor gabaminergic și serotoninergic strio-palidal.

a) *Hiperfuncția căii nigro-striate* poate fi produsă printr-o hiperactivitate a neuronilor dopaminergici. În acest caz apar mișcări involuntare cu aspect de stereotipii, care mimează hiperkineziile. Ele sînt caracterizate printr-o repetare fără un scop anume a unor mișcări stereotipe, care seamănă cu un comportament voluntar obișnuit. Ele pot fi oprite de bolnav printr-un efort de voință și pot fi reproduse de cel care îl observă. Klawans și colab. (1975) au studiat comportamentul stereotip la șoareci și cobai, prin injectare de L-Dopa, apomorfina, amfetamină și cocaină. Aceste substanțe acționează fie la nivelul terminațiilor nigro-striate (L-Dopa), fie la nivelul receptorilor postsinaptici (apomorfina), fie, ca în cazul amfetaminei și cocainei, prin creșterea eliberării dopaminei din veziculele sinaptice și prin împiedicarea recaptării ei de către terminațiile dopaminergice (Gauchy, 1974). Toate aceste substanțe capabile să producă stereotipii favorizează, imită sau întăresc acțiunea dopaminei asupra receptorilor săi striati. Administrarea unor neuroleptice la aceste animale oprește stereotipiile prin blocarea receptorilor dopaminergici. Tot ca urmare a unei hiperactivități dopaminergice poate apărea și un alt tip de mișcare involuntară — mișcarea coreică din coreea Huntington. Aceasta se caracterizează prin mișcări involuntare continue, neregulate, explozive, ilogice, care alternează de la o parte la alta a corpului. Întreg comportamentul motor al bolnavului este distorsionat. Mișcările trunchiului și ale membrilor și chiar gesturile sînt continuu modificate de scurte mișcări care apar și întrerup mișcarea voluntară, dar care uneori pot apărea și în repaus. Vorbitul, întrebuițatul miinilor și mersul sînt afectate, iar în cazurile mai severe aceste mișcări îmbracă un aspect grotesc.

Mișcările coreice pot fi influențate de substanțe farmacodinamice care acționează asupra hiperfuncției dopaminergice. Din această grupă fac parte: rezerpina, care scade concentrația catecolaminelor în sistemul nervos central (Klawans, 1975); alfa-metil-f-tirozin-hidroxilaza (Constantinidis, 1972); neurolepticele fenotiazinice și butirfenonele, blocante ale receptorilor dopaminergici (Barbeau, 1972), diazepamul (Fuxe, 1971), care modifică *turnover*-ul acetilcolinei. Alfa-medildopa (Klawans, 1970), prin două mecanisme — unul, ca inhibitor al decarboxilazei, diminuează sinteza

de monoamine și altul, ca precursor al alfa-metildopaminei, scoate dopamina din locurile de stocare, inclusiv din striat — are o acțiune uneori contradictorie, tocmai din cauza acestui dublu efect. Fizostigmina este inhibitor al acetilcolinesterazei și are un efect nu numai periferic, ca Tensilonul, dar și unul central, crescând activitatea colinergică a striatului.

Administrarea de L-Dopa are o acțiune contrarie acestor substanțe farmacodinamice asupra striatului: crescând concentrația de dopamină, ea agravează mișcările coreoatetozice.

O altă cauză a apariției hiperkineziilor, tot prin hipofuncția căii nigro-striate, este denervarea receptorilor dopaminergici. Această modalitate a fost observată experimental prin distrugerea unilaterală a substanței negre la șoarece, injectându-se 6-hidroxidopamină, substanță care lezează selectiv căile catecolaminergice (Ungerstedt, 1971 b). Animalul astfel operat prezintă o hiperkinezie rotatorie, care îl face să se întoarcă în jurul lui de partea leziunii. După administrarea apomorfinei, șoarecele se rotește de partea sănătoasă. Ungerstedt interpretează acest fapt prin sensibilizarea receptorilor postsinaptici dopaminergici datorită depleției de dopamină. Administrarea de Dopa sau a unui agonist al acesteia produce o excitație preferențială a receptorilor deveniți hipersensibili la dopamină, adică a celor de partea lezată, partea sănătoasă comportându-se în acest caz ca cea mai puțin sănătoasă.

Prin același raționament se pot explica și hiperkineziile buco-linguo-faciale, axiale sau ale membrelor, induse prin tratamentul prelungit cu L-Dopa și care sînt mai accentuate de partea unde sindromul parkinsonian este mai evident (Barbeau, 1969). Hipersensibilizarea prin blocaj cronic a receptorilor a fost demonstrată printr-o serie de modele comportamentale (Tarsy, 1974) sau prin studii unicelulare întrebunțind metoda iontoforetică (Yarbhoun, 1975). Tratamentul cronic cu Clorpromazină și Haloperidol produce o hipersensibilizare a receptorilor dopaminergici striati, oarecum asemănătoare cu cea indusă prin denervare. În amîndouă aceste situații există o absență prelungită a contactului dintre receptori și mediator. În momentul în care vin din nou în contact cu dopamina, receptorii sînt hiperstimulați, provocînd o creștere a secreției de dopamină capabilă să producă diskinezia.

b) *Scăderea activității colinergice în striat* atrage după sine o activitate dopaminergică crescută. Ideea acțiunii reciproce între sistemele dopaminergice și cel colinergic stă de mulți ani la baza înțelegerii fiziopatologice a tratamentului sindroamelor parkinsoniene și al celor coreice sau al altor hiperkinezii.

Este ușor pentru clinician să memoreze următoarea schemă (Hornikiewicz, 1971): orice scădere a migrării dopaminei din substanța neagră spre striat antrenează o creștere a acetilcolinei și creează o stare parkinsoniană. Invers, orice scădere a concentrației acetilcolinei în striat produce o creștere a activității dopaminergice, avînd drept urmare apariția diskineziilor.

Această simplificare schematică rămîne numai o premisă de lucru, recent fiind demonstrat rolul inhibitor pe care îl are dopamina asupra neuronilor dopaminergici, blocarea receptorilor dopaminergici activînd eliberarea de acetilcolină (Javoi, 1974).

În coreea Huntington, există o depopulare a neostriatului de celule mici, acestea fiind considerate interneuroni colinergici (Giocomono, 1966). Asupra celulelor mari rămase se exercită astfel o activitate dopaminergică crescută, producându-se o suprainhibiție a striatului.

Substanțele cu activitate centrală colinergică ameliorează sindroamele coreice și diskineziile induse de L-Dopa și, invers, administrarea de anticolinergice, ca scopolamina, agravează majoritatea hiperkineziilor.

c) *Perturbarea sistemelor gabaminergic și serotoninergic strio-palidale:*

Sistemul gabaminergic este format din acidul gamma-aminobutiric (GABA) și enzima care îl produce — decarboxilaza acidului glutamic GAD. Calea de întoarcere strio-nigrală comportă un contingent important de fibre gabaminergice (Feltz, 1975), substanța neagră fiind structura extrapiramidală cu cea mai mare concentrație de GABA și GAD (Fahn și colab., 1968). Întreruperea căii strio-nigrale produce o scădere cu 50% a concentrației GABA (Hassler, 1972).

Rolul inhibitor pe care îl are GABA asupra neuronilor substanței negre este demonstrat de administrarea picrotoxinei, antagonistă cu GABA și care declanșează o descărcare mare a neuronilor substanței negre, ce produce în același timp la periferie descărcări mioclonice ale unor diferite grupe musculare, care precedă instalarea unor convulsii generalizate (Yoshida, 1972). Lezarea sistemului gabaminergic produce o supraactivare dopaminergică capabilă să creeze hiperkinezii (Barbeau, 1973), GABA avînd un rol inhibitor asupra neuronilor substanței negre care secretă dopamina, care și ea, la rîndul ei, are un rol inhibitor asupra neuronilor acetilcolinergici din striat. Dar inhibiția inhibiției înseamnă excitație: GABA acționează astfel antagonist față de neuronii dopaminergici din substanța neagră și este un inhibitor al reflexelor proprioceptive fazice și tonice și încetinește mișcarea.

Sistemul serotoninergic. Neuronii serotoninergici, ai căror pericarioni se află în nucleul rafeului mezencefalic, își trimit axonii lor către nucleii striati (nucleul caudat și putamenul par a primi numai un contingent mic de fibre serotoninergice, pe cînd palidul și substanța neagră primesc un număr însemnat din acești axoni — Fuxe și colab., 1971). Rolul sinapselor serotoninergice este mai mult de tip inhibitor (Hassler, 1975). Serotonina, ca și GABA, este posibil să aibă o acțiune inhibitoare atît asupra neuronilor substanței negre, cît și asupra palidului (Blondeaux, 1973). Prin lezarea rafeului median la maimuță, s-au obținut mișcări de tip coreic (Poirier, 1969).

Administrarea de precursori de serotonină la coreici a produs o agravare a mișcărilor involuntare. Aceasta este explicabilă prin acțiunea directă a 5-hidroxitriptofanului (5-HTP) asupra neuronilor striati. 5-HTP este captat foarte ușor de acești neuroni hiperactivi și deplasează dopamina, care, eliberată în spațiul sinaptic, agravează mai mult hiperactivitatea dopaminergică.

Dacă în akinezie sînt admise ca primă leziune biochimică scăderea dopaminei și creșterea acetilcolinei, în hiperkinezii, cu toate că se bănuiesc ca fiind implicați mai mulți neurotransmițători — dopamina, acetilcolina, GABA și serotonina —, nu este încă posibil a desemna dintre

aceștia pe acela care produce perturbarea inițială, dezechilibrând sistemul dopaminergic (fig. 158).

Administrarea de inhibitori ai acetilcolinesterazei, ca și a activatorilor receptorilor colinergici este dificilă, din cauza efectelor lor periferice.

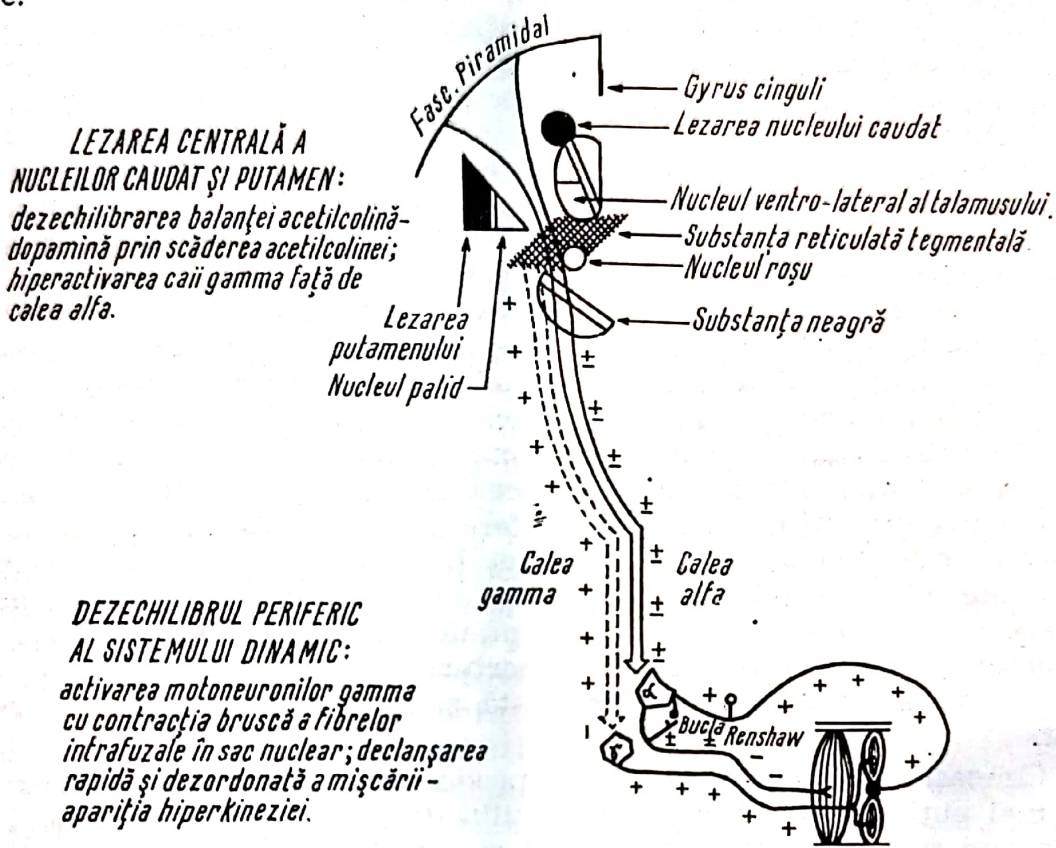


Fig. 158 — Schema fiziopatologiei hiperkineziilor.

Modul de a interveni terapeutic pentru a crește activitatea colinergică striată, fără a produce efecte secundare majore, și care sînt relațiile dintre activitatea colinergică și degenerescența celulelor striate în coreea Huntington sau în celelalte hiperkinezii sînt probleme care rămîn a fi studiate.

Cu toate că mecanismele fiziopatologice ale hiperkineziilor sînt greu de rezumat, datele fiind încă foarte divergente, apariția hiperkineziilor poate fi explicată astfel:

— o disfuncție centrală apărută în urma întreruperii circuitului retroinformațional nigro-strio-nigral la nivelul striatului, cu scăderea acetilcolinei, ca în cazul mișcărilor coreice, sau a circuitului subtalamo-strio-subtalamic, ca în cazul apariției mișcărilor hemibalice, ambele leziuni cu repercusiuni asupra etajului spinal;

— o disfuncție periferică apărută în urma celei centrale, cu dezechilibrarea sistemului dinamic, prin contracția exagerată a fibrei intrafuzale „în sac nuclear” și crearea unei diferențe critice între lungimea celor două fibre intra- și extrafuzale, mult crescută față de cea fiziologică, avînd drept urmare o declanșare și o deplasare cu viteză crescută a mișcării, care însă are un model patologic.

5.4.3. FIZIOPATOLOGIA MODIFICĂRILOR DE TONUS MUSCULAR

5.4.3.1. HIPERTONIA EXTRAPIRAMIDALĂ (RIGIDITATEA)

Hipertonia extrapiramidală este caracterizată printr-o creștere a tonusului muscular în repaus (evidențiată prin mișcările pasive) și în mișcare (observată electromiografic), atât la musculatura agonistă, cât și la cea antagonistă. Acest tip de hipertonie plastică este urmarea unui dezechilibru central între activitatea facilitatorie și inhibitoare a structurilor extrapiramidale cu rol în reglarea tonusului, leziunea primară fiind în substanța neagră, iar secundar acestei leziuni apărând o scădere a dopaminei și, implicit, o creștere a acetilcolinei, în special în nucleul caudat. Ruperea echilibrului dintre acești doi mediatori în favoarea acetilcolinei (cu rol facilitator asupra tonusului muscular) stă la baza apariției rigidității. Dereglarea centrală este indusă în circuitele extrapiramidale ce se înlanțuie pînă la etajul spinal. La acest nivel se produce o activare atât a motoneuronilor *alfa* tonici, cu acțiune asupra fibrei extrafuzale (tonice) roșii, cât și a celor *gamma* statici, transmisă la fibra intrafuzală în lanț nuclear, iar de la aceasta, printr-un sistem retroinformațional negativ, prin intermediul aferențelor de tip II, înapoi la motoneuronii *alfa* tonici, care sînt astfel hiperactivați. În final, aspectul fiziopatologic al acestei hipertonii este o hiperactivare a tuturor motoneuronilor tonici *alfa* și *gamma*. Drept urmare a acestei coactivări *alfa* și *gamma* tonice uniforme apare o perturbare a motilității pasive, care are un caracter plastic și care persistă și în timpul actului motor voluntar.

Cunoașterea mecanismului de producere a rigidității a progresat mult mai puțin decît cea a mecanismului de producere a tremorului sau a akineziei și hiperkineziilor. Cauzele sînt multiple. Pe plan experimental, acest tip de hipertonie nu a putut fi reprodus la animal, decît recent. Este cunoscut faptul că hipertonia indusă prin leziuni extensive ale trunchiului cerebral, ca în decerebrarea intercoliculară sau decerebrarea prin anemie, este legată mai mult de spasticitate, decît de rigiditatea parkinsoniană. Leziunile tegmentale ventro-mediale, la maimuță, care au drept rezultat apariția hipokineziei și a tremorului de aspect parkinsonian la membrele controlaterale sînt mai des asociate cu hipotonie (Poirier, 1972). Această asociere a fost observată și la sindroamele extrapiramidale apărute posttraumatic, cu leziuni ale tegmentului ventro-medial mezencefalic (Kramer, 1947). În modelul experimental obținut de Larochelle (1974), la maimuță, apar o rigiditate însoțită de fenomenul de „roată dințată“, tremor postural al celor patru extremități și o marcată akinezie. Leziunea este bilaterală, cuprinzînd baza mezencefalului și hipotalamusul caudal. Este de reținut că în această leziune, cu toate că este bilaterală și extensivă, se respectă fibrele rubro-tegmentale de amîndouă părțile (ele pleacă din porțiunea magnocelulară a nucleului roșu). Comparînd modelele experimentale anterioare în care calea rubro-tegmentală este întreruptă și în care nu s-a putut obține rigiditatea și modelul lui Larochelle, în care această cale este respectată, la animal apărînd o rigiditate parkinsoniană, se poate observa im-

portanța deosebită în producerea hipertoniiei extrapiramidale a căii tegmento-spinală.

Aceeași dificultate ca aceea întâmpinată în găsirea unui model experimental se observă și în studiile morfologice. Rezultatele lor, de cele mai multe ori, sînt contradictorii, atît datorită condițiilor experimentale diferite, cît și însăși complexității funcției sistemului extrapiramidal. Spre exemplu, stimularea nucleului ventral lateral al talamusului cu frecvențe mici poate produce un efect opus față de stimularea cu frecvențe mari asupra motoneuronilor *alfa*.

La nivel segmentar aceste divergențe de opinii sînt și mai marcate. Ideea că rigiditatea este urmarea unei hiperactivități fusomotorii îi aparține lui Rushworth (1960) și este reluată de Landau (1964).

Una dintre cele mai importante contribuții aduse de Granit (1970) este demonstrarea interrelației *alfa-gamma*. Cercetînd modificările acestei interrelații în hipertonia spastică și cea extrapiramidală, Dietrichson (1971) găsește în rigiditatea parkinsoniană o activitate fusomotorie crescută a motoneuronilor *gamma* tonici, dar mult mai scăzută decît în cea spastică. Analizînd descărcările la nivelul fusurilor musculare ale bolnavilor cu rigiditate parkinsoniană, Walin și colab. (1973) demonstrează existența unei activări paralele a motoneuronilor *alfa* și *gamma*. Valbo (1973) găsește în timpul contracției voluntare izometrice și izotonice o coactivare a motoneuronilor *alfa* și *gamma*. În timpul contracției izotonice există o activitate crescută a fusurilor musculare, cu toate că mușchiul în care se găsește fusul muscular se scurtează. Grimby și Hammerz (1974) sugerează că în parkinsonism există o perturbare selectivă a sistemului fusomotor pentru akinezie și rigiditate.

Indiferent însă de mecanismul periferic al rigidității, este în prezent universal admis că perturbarea etajului spinal și a mecanismului neuro-muscular nu este decît reflectarea unor leziuni suprasegmentare centrale. Disfuncția motorie nu este decît o urmare a patenurilor patologice trimise prin intermediul căilor descendente de la structurile extrapiramidale lezate.

Deosebirea netă între sistemul extrapiramidal și cel piramidal încetează odată cu studiul căilor descendente. Cea mai mare parte din informațiile extrapiramidale ajung la etajul spinal prin calea cortico-nigro-strio-palido-talamo-cortico-piramidală. Această cale ar corespunde cu calea rapidă *alfa* descrisă de Granit (1960), celelalte ajungînd prin calea tegmento-spinală, multisinaptică, mai lentă, și care corespunde cu calea *gamma* descrisă de același autor. Stern și Ward (1963) descriu două căi descendente cu acțiune asupra motoneuronilor *gamma*: una palido-talamo-tegmentală, iar alta directă palido-tegmentală, tegmentul fiind pentru aceste două căi un releu și un loc de integrare (Kuyppers, 1967). Calota tegmentală apare ca o veritabilă placă turnantă între structurile motorii corticale și subcorticale. Experimental, lezarea acestei zone la maimuță (cu respectarea fasciculului rubro-spinal) provoacă, după cum este asociată cu o hiperfuncție sau o hipofuncție dopaminergică, hipotonie sau hipertonie extrapiramidală.

Granit (1973) consideră însă apariția rigidității ca fiind urmarea unui dezechilibru produs la nivelul celor două căi: calea *alfa* (cale piramidală) și calea *gamma* (cale tegmento-spinală). Ruperea acestei ba-

lanțe pare mult mai complexă, ea survenind și între motoneuronii *gamma* statici și cei dinamici (Jaspers, 1975).

Așa cum a mai fost menționat, la începutul acestei secțiuni, cauza primară a rigidității pare însă să fie perturbarea severă a sistemului monoaminergic, în special în caudat, dar probabil și în alte structuri. Ca o dovadă adusă în favoarea acestei idei este și observația făcută la bolnavii parkinsonieni tratați cu rezerpină și care, după un anumit timp, prezintă rigiditate ce dispare la administrarea de Dopa. Acest fapt demonstrează rolul important pe care îl joacă depleția de Dopa în apariția rigidității.

Totuși întreruperea izolată a căilor dopaminergice și serotoninergice, la maimuță, nu produce rigiditate (Poirier, 1974). Efectul terapeutic bun al medicamentelor anticolinergice asupra rigidității și efectul de potențare a ei de către fizostigmină (Duvoisin, 1967) comportă implicarea și a mecanismelor colinergice în producerea hipertoniilor extrapiramidale. Dopamina ar fi mediatorul care accelerează mișcările și diminuează tonusul muscular, iar acetilcolina ar fi mediatorul care încetinește mișcarea și crește tonusul muscular (Hassler, 1972). Aceasta însă nu schimbă rolul dublu pe care îl are dopamina atât în producerea hipertoniilor, cât și a hipotoniilor, ca urmare a funcției pe care o are în reglarea eliberării acetilcolinei în nucleul caudat.

De asemenea, sînt de luat în considerare rezultatele bune obținute după intervențiile stereotaxice care au distrus palidul sau nucleul ventral lateral al talamusului, producînd reducerea rigidității sau chiar instalarea unei hipotonii (Cooper, 1969). Rigiditatea, spre deosebire de akinezie și tremor, poate fi diminuată prin hipotonie. Cu toate că între mecanismele fiziopatologice centrale și periferice ale celor trei simptome parkinsoniene sînt unele asemănări, trebuie remarcată diferența care există între ele. Rigiditatea este o tulburare a tonusului muscular, în care este implicat sistemul static, pe cînd akinezia și tremorul sînt urmarea unei perturbări a mișcării voluntare produse prin dereglarea sistemului dinamic.

Boala Parkinson fiind de fapt un dezechilibru apărut atât în interiorul acestor sisteme, cât și între ele, complexitatea aspectului fiziopatologic este în concordanță cu complexitatea reglării motilității pasive și voluntare.

În concluzie, pentru a diferenția cele două manifestări clinice caracteristice ale hipertoniilor — rigiditatea extrapiramidală de spasticitatea piramidală — se poate spune că:

— *Rigiditatea parkinsoniană* este urmarea unei leziuni centrale extrapiramidale (substanța neagră), cu păstrarea intactă a celor două căi deschise ce leagă structurile centrale de etajul spinal — calea *alfa* și calea *gamma* — și a unei coactivări uniforme a motoneuronilor tonici *alfa* și *gamma* (fig. 159 A, B). La periferie, apare o perturbare a sistemului static datorită creșterii tonusului fibrelor striate extrafuzale și intrafuzale „în lanț nuclear“, repartizate uniform la mușchii agoniști și antagoniști, modalitate care îi conferă aspectul plastic.

— *Spasticitatea piramidală* este urmarea unei leziuni centrale ce duce la întreruperea căii *alfa*, cu apariția unei hiperactivări a motoneuronilor *gamma* dinamici, care produce o contractură selectivă pe flexori la

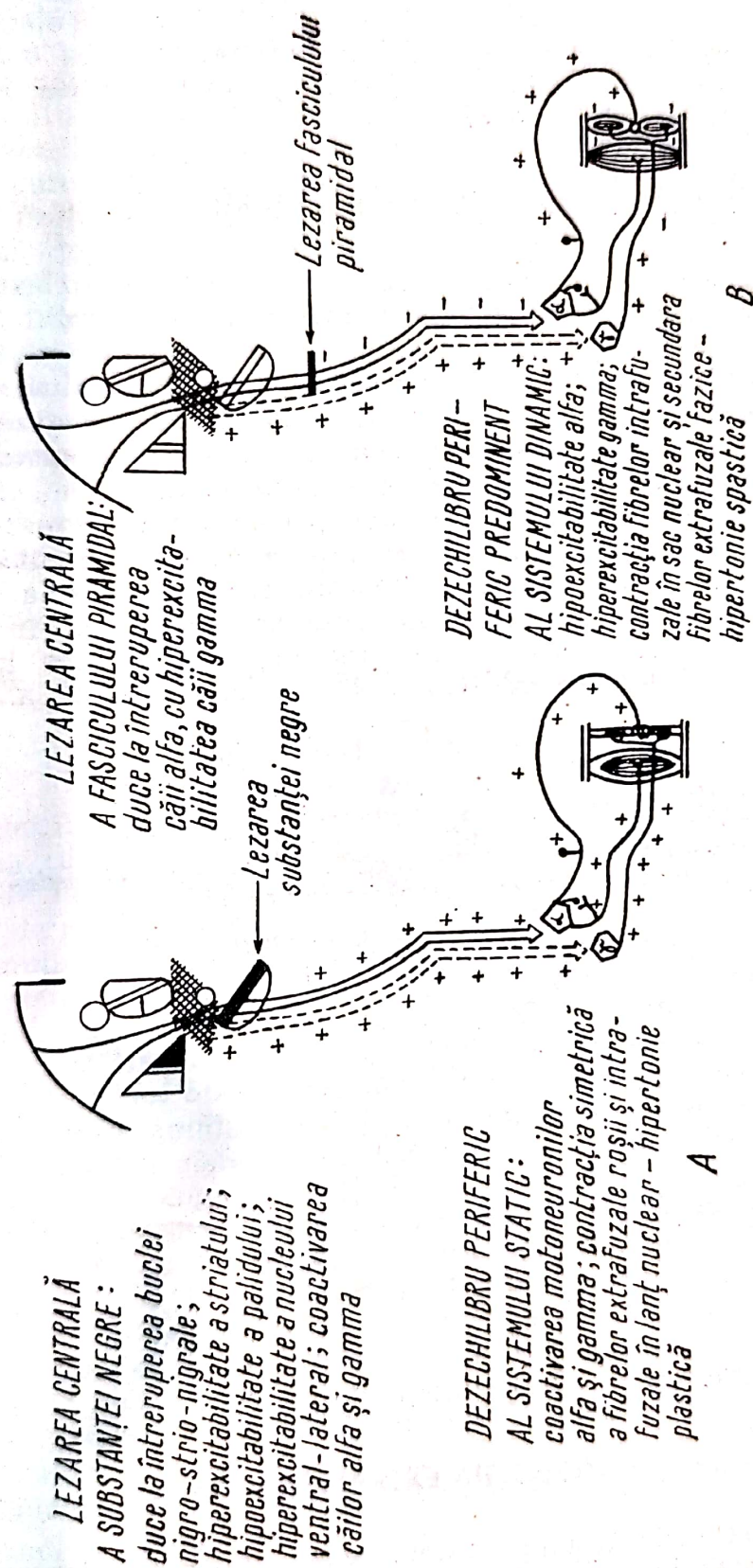


Fig. 159 — Schema fiziopatologiei hipertoniilor.

A — rigiditate; B — spasticitate.

membrele superioare și pe extensori la membrele inferioare (sistemul dinamic fiind reprezentat preferențial, spre deosebire de cel static, care este reprezentat uniform). Aceasta determină caracterul ei elastic.

Cele două manifestări clinice ale hipertoniiei apar ca o exagerare a reflexului miotatic: rigiditatea — a componentei lui tonice, iar spasticitatea — a componentei lui fazice.

5.4.3.2. HIPOTONIA EXTRAPIRAMIDALĂ

Opoziția clasică pe plan clinic între simptomatologia coreică și cea parkinsoniană își găsește o explicație fiziopatologică în rolul important pe care îl are dopamina atunci când este în exces, producând sindromul hipoton-hiperkinetic, sau când este în scădere, când determină sindromul hiperton-hipokinetik. Aspectul periferic fiind și el în contrafază în hipotonia coreică — existind o hipoactivare a motoneuronilor *gamma* și *alfa* tonici și o hiperactivare a motoneuronilor *gamma* fazici —, clinic apar o creștere a amplitudinii mișcărilor pasive și o hipotonie a maselor musculare, la care se adaugă mișcări diskinetice cu viteză crescută.

Hipotonia extrapiramidală apare astfel ca o scădere a tonusului fibrelor roșii prin disfuncția negativă a sistemului static, în prezența unei disfuncții pozitive a sistemului dinamic, care induce hiperkinezia (fig. 160).

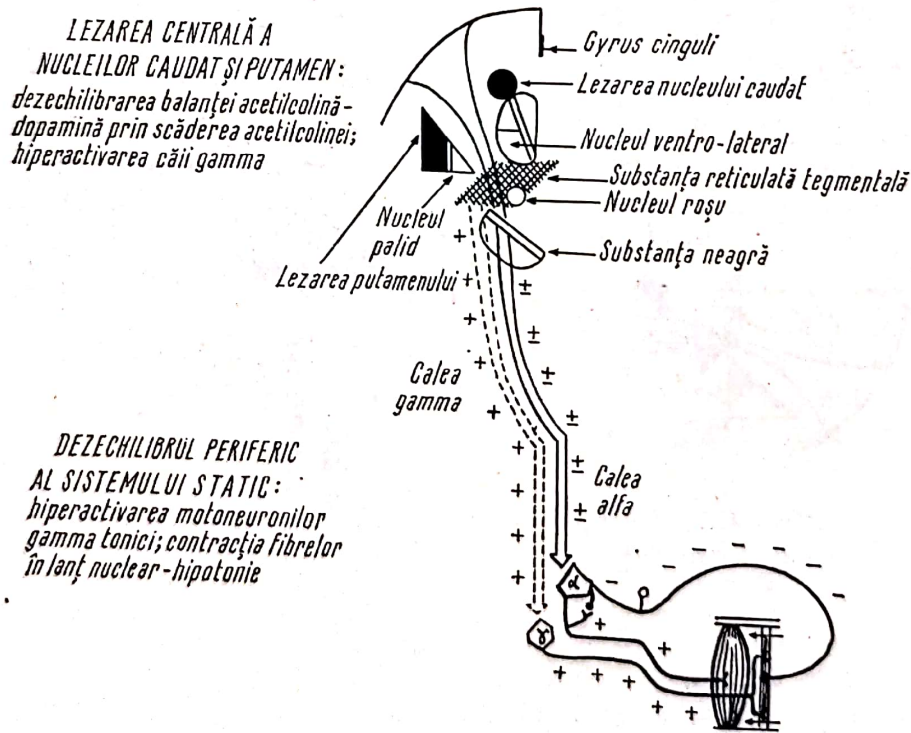


Fig. 160 — Schema fiziopatologiei hipotoniei.

5.4.4. PATOLOGIA EXTRAPIRAMIDALĂ

Patologia extrapiramidală demonstrează existența alternanței sau chiar a coexistenței, la același bolnav, a semnelor parkinsoniene cu cele coreice. De asemenea, în mai multe afecțiuni degenerative ale sistemului

nervos central (boala Hellervorden-Spatz, boala Kreutzfeld-Jakob, degenerescenta hepatolenticulară etc.) comportă juxtapunerea semnelor parkinsoniene cu cele coreice.

În unele cazuri au fost descrise, la același bolnav, semne parkinsoniene de o parte a corpului și coreice de partea cealaltă (Sigwald, 1972). Dar două situații iatrogene produc modele cvasiexperimentale. Acestea sînt diskineziile induse fie prin neuroleptice, fie prin L-Dopa.

— Neurolepticele produc un sindrom akineto-hiperton. Administrarea lor prelungită permite, uneori, instalarea unei hipersensibilități a receptorilor dopaminergici. Oprirea sau modificarea tratamentului pot să declanșeze un sindrom diskinet.

— L-Dopa ameliorează akinezia și hipertonia. Dar cînd aceste semne parkinsoniene se remit, poate apărea o hipotonie cu hiperkinezie.

Se poate vedea astfel alternarea celor două stări: odată cu diminuarea semnelor unuia dintre cele două sindroame, apar semnele celuilalt. Acesta seamănă cu un sistem defect, care oscilează pentru a-și regăsi echilibrul. Din aceste observații reies importanța interrelațiilor structurilor extrapiramidale și caracterul arbitrar al nosologiei care delimitează boli sau sindroame particulare ale unor stări morbide indisciabile.

5.5. CLASIFICAREA PATOLOGIEI EXTRAPIRAMIDALE

I. CINCA

Corelațiile anatomoclinice găsite la începutul acestui secol conturează ideea că sindromul extrapiramidal este expresia unor leziuni ale nucleilor de la baza creierului, descriindu-se ulterior în cadrul acestuia sindromul de neo- și paleostriat.

Acumularea de date anatomice, clinice și etiologice a permis sistematizarea acestui sindrom în entități mai restrînse, avînd la bază, în primul rînd, criteriul naturii și localizării leziunilor extrapiramidale (Ajuriaguerra și Hecan, 1954; Șofletea, 1969; Gautier și Tissot, 1971 etc.).

Rezultatele noi obținute în neurofiziologie și în special neurochimia sistemului extrapiramidal permit, în prezent, o clasificare mai completă a patologiei acestui sistem, în care, pe lîngă criteriul anatomoclinic, să se adauge și cel fiziologico-biochimic.

Desigur că această sistematizare reflectă încă limitele cunoștințelor noastre în unele domenii ale sistemului extrapiramidal și poate preta la justificate critici. Ea nu permite în particular de a integra toate afecțiunile extrapiramidale cunoscute, însă credem că are avantajul de a oferi clinicianului puncte de sprijin importante pentru orientarea sa în labirintul patologiei extrapiramidale.

Conform acestei clasificări, afecțiunile extrapiramidale pot fi grupate în următoarele sindroame:

I. *Sindromul nigro-palidal (paleostriat)*

A. Boala Parkinson

B. Sindroame parkinsoniene:

1. postencefalitice

2. medicamentoase
 3. toxice (oxicarbonic, manganic, prin cianuri)
 4. tumorale
- C. Atrofiile primare palidale:
1. atrofia pură palidală
 2. atrofia palido-luysiană (parkinsonul juvenil)
 3. atrofia strio-nigrală
- II. *Sindromul putamino-caudat (neostriat)*
- A. Coreea cronică Huntington
- B. Coreea acută Sydenham
- C. Sindroame coreice:
1. congenitale: encefalopatia infantilă
 2. genetice: ataxia—telangiectazia, coreea familială benignă, sindromul Lesch-Nyham, fenilcetonuria, boala Wilson, coreo-atetoză familială paroxistică
 3. infecțioase: encefalite (epidemică, cu incluzii, urliană, varice-loasă etc.), neurosifilisul
 4. metabolic-endocrine: boala Addison, tireotxicoze, boala Fahr, boala Hartnup, lipidozele cerebrale, icter nuclear, hipoglicemie, hipoparatiroidie, graviditate, porfirie
 5. toxice: oxid de carbon, lithium, anticoncepționale orale, levodopa, neuroleptice
 6. vasculare: infarct cerebral (tromboză, embolie), hemoragie, traumatism, coreea posthemiplegică, purpura encefalitică, poliglobulii, lupus eritematos
 7. traumatice, arsuri la copii
 8. degenerative (sau cauze necunoscute), degenerarea spongioasă Canavah, coreea senilă, neoplasme, tumori cerebrale
- III. *Sindromul strio-palido-nigral și subtalamic (panstriat)*
- A. Degenerescenta hepatolenticulară:
1. boala Wilson
 2. pseudoscleroza Westphal-Strümpell
- B. Dystonia de torsiune:
1. dystonia de torsiune idiopatică (boala Ziehen-Oppenheim)
 2. dystonia de torsiune simptomatică prin: afecțiuni cerebrale perinatale, afecțiuni degenerative, afecțiuni inflamatorii, afecțiuni vasculare, intoxicații, traumatisme cranio-cerebrale, tumori cerebrale
- C. Torticollis spasmodic
- D. Sindroame atetozice:
1. *status marmoratus*
 2. *status dismielinisatus*
 3. atetoză toxice
 4. defecte metabolice congenitale
 5. traumatisme cerebrale și asfixie obstetricală
 6. hemiatetoză
 7. eredo-degenerative
- E. Hemibalismul



IV. Manifestări extrapiramidale în diverse boli neurologice

A. Infecții:

1. bacteriene (abces, meningită, encefalită);
2. virale: encefalita epidemică, encefalita urliană, panencefalita sclerozantă subacută, boala Creutzfeld-Jakob
3. parazitare: spirochetoză, schistosomiază

B. Intoxicații:

1. gaze (oxid de carbon)
2. metale (mangan, arsenic, plumb)
3. droguri (cianuri, sulfuri, benzol)

C. Boli cerebro-vasculare:

1. tromboză
2. embolie
3. hemoragie

D. Tulburări metabolice:

1. hipoxie
2. hipoglicemie
3. tulburări în metabolismul lipidic (ex. idioția amaurotică Tay-Sachs)
4. oligofrenie fenilpiruvică
5. encefalopatie hepatică
6. encefalomielita necrozantă subacută a copilăriei
7. icterul nuclear
8. toxemia gravidică

E. Boli degenerative:

1. boala Hellervorden-Spatz
2. calcifierea strio-palido-dentată (boala Fahr)
3. degenerarea strio-nigrală
4. demențele arteriopatice
5. demențele presenile (Pick, Alzheimer)
6. degenerescențele cerebeloase și spinocerebeloase (ex. atrofia olivo-ponto-cerebeloasă)
7. S.L.A. asociată cu Parkinson (boala Insulei Guam)
8. hipotensiune ortostatică idiopatică (sindromul Shy-Drager)
9. boala Pelizaeus-Merzbacher
10. paralizia supranucleară (sindromul Steele-Richardson-Olszewski)

F. Tumori cerebrale:

1. primare
2. secundare (metastaze)

V. Manifestări neurologice ce pot fi determinate și de tulburări sau leziuni extrapiramidale

- A. Tremorul esențial
- B. Miocloniile
- C. Ticurile

5.6. SINDROMUL NIGRO-PALIDAL (PALEOSTRIAT)

I. CINCA

Sindromul nigro-palidal (paleostriat) se caracterizează prin asocierea unei tremurături statice cu rigiditate de tip plastic și bradi- sau akinezie; tabloul clinic este determinat de leziuni care predomină în substanța neagră și în globul palid. Numeroase cercetări, în prezent, atestă ca mecanism patogenic al acestor sindroame deficitul funcțional și morfologic al sistemului dopaminergic strio-nigral ce cauzează o carență importantă de dopamină cerebrală, fapt care l-a îndreptățit pe Hornykiewicz (1971) de a le atribui denumirea de „sindroame striatale prin deficit de dopamină“.

Majoritatea autorilor sînt de acord a încadra în acest sindrom: a) boala Parkinson, afecțiune de etiologie încă necunoscută, avînd la bază leziuni degenerative „abiotrofice“, b) sindroamele parkinsoniene în care se poate evidenția cauza care le-a determinat (postencefalitic, medicamentos, toxic etc.); c) atrofii palidale caracterizate prin leziuni degenerative ce cuprind nucleul palid bilateral cu interesarea frecventă și a altor formațiuni extrapiramidale.

Istoric. În 1817, James Parkinson izolează din marele grup al tulburărilor motorii o afecțiune denumită „paralizie agitantă“ („*Shaking Palsy*“), afecțiune care ulterior îi va purta numele. În lucrarea sa „*An Assay on the Shaking Palsy*“, el caracterizează această afecțiune prin „mișcări involuntare asemănătoare tremurăturii, ce apar în părțile neantrenate, în mișcare sau chiar cînd acestea mențin o anumită postură, fiind asociate cu o diminuare a forței musculare; trunchiul este încovoiat și aplecat înainte, iar mersul are tendința de a prinde pas de alergare; simțul și intelectul sînt intacte“ (pg. 1) ... „evoluția se face lent spre o agravare continuă“ (pg. 5).

După cum semnalează însuși Parkinson, în lucrarea sus-amintită, anumite manifestări clinice izolate ale acestei afecțiuni au fost menționate încă cu mult înainte. Astfel, Galen (138—201) notează agitația tremorigenă a extremităților, Sylvius de la Boe (1614—1672) distinge tremorul intențional de cel static, iar Gaubius (1705—1780) și Boissier de Sauvages (1763) remarcă atitudinea în anteflexie și mersul festinant al acestor bolnavi, tulburări care, pe bună dreptate, sînt artibuite de Sauvages „lipsei de flexibilitate în fibrele musculare“.

Ulterior, lucrări efectuate de Trousseau (1865), Charcot (1877), Zingerle (1909), Mendel (1911), Oppenheim (1923), Noica și Drăgănescu (1935) (cit. de Sigwald și Pluvinaș, 1954) aduc completări importante privind rolul rigidității musculare și al bradikineziei în semiologia acestei afecțiuni, aspecte neremarcate de Parkinson.

Substratul anatomic al bolii Parkinson rămîne necunoscut pînă la începutul secolului al XX-lea, fapt care a determinat încadrarea afecțiunii în grupul „nevrozelor“. Unii autori au semnalat încă înainte unele leziuni izolate în formațiunile care, azi, sînt încadrate în sistemul extrapiramidal, însă corelarea anatomoclinică a datelor a rămas incertă (Brissand, Vires, Ballet, Meynert, Leyden — cit. de Sigwald și Pluvinaș, 1954).

Primele lucrări sistematice, care precizează datele de bază anatomo-patologice, sînt legate de numele lui Jelgersma (1908), F. Lewy (1913), Ramsay-Hunt (1918), C. și O. Vogt (1919), G. Marinescu (1921), Lhermitte și Cornil (1921), Ch. Foix și I. Niculescu (1925) (cit. de Sigwald și Pluvinaș, 1954); ei notează interesarea sistemului melanifer, mezencefalic și în special a substanței negre, precum și a formațiunilor striate.

Bogatul material clinic și anatomic este completat la scurt timp de primele cercetări de neurofiziologie, care relevă rolul structurilor extrapiramidale și modificarea tonusului muscular, în determinarea diverselor forme de diskinezii sau participarea acestora la mișcările automate (Delmas-Marsalet, 1926; Spatz, 1927; Hofer, 1940; Bucy, 1942; Kennard și Fulton, 1942 etc. — cit. de Ajuriaguerra și Hécaen, 1954).

Apariția mării epidemii de encefalită letargică între anii 1917 și 1923 stimulează în mod evident cercetările în direcția sindroamelor parkinsoniene și ridică problema autonomiei bolii Parkinson. Astfel, Sicard și Paraf, G. Levy descriu primii parkinsonismul postencefalic, C. și O. Vogt pe cel de origine vasculară, Alzheimer, Ewalds, Urechia și Retezatu pe cel luetic, iar Klebs și Ruge pe cel cauzat de intoxicații prin oxid de carbon și mangan (cit. de Sigwald și Pluvinaș, 1954). Paralel cu descrierea acestor sindroame se notează confruntarea a două tendințe în înțelegerea raportului dintre boala Parkinson și sindroamele parkinsoniene: unii considerau cele două entități complet separate („teoria dualității“), iar alții estimau ambele afecțiuni ca manifestări unice determinate de un proces infecțios virotic sau vascular („teoria unitară“). În ultimii ani, deși mai există exponenți ai ambelor concepte, majoritatea autorilor consideră boala Parkinson ca o entitate autonomă.

Primul tratament util în boala Parkinson aparține lui Ordenstein (1867) (cit. de Selby, 1968) și are la bază utilizarea alcaloizilor din solanacee; introducerea terapiei medicale și chirurgicale raționale în aceste afecțiuni este legată de cercetările ultimelor decenii. În 1946, se introduce primul antiparkinsonian de sinteză (Grünthal, 1946 și Hartmann, 1946), care deschide seria unui întreg arsenal de produse similare.

Cercetările de biochimie cerebrală, care au demonstrat o scădere importantă a dopaminei în structurile paleostriate la bolnavii cu boală Parkinson (Carlsson, 1959; Better și Rosengren, 1959; Ehringer și Hornykiewicz, 1960), au contribuit la preconizarea tratamentului substitutiv cu L-Dopa în aceste afecțiuni. Introducerea lui în clinică a fost efectuată în mod independent de Birkmayer și Hornykiewicz (1961), la Viena, și de Barbeau (1961 a) la Montreal; în 1967, Cotzias și colab. utilizează doze mari de L-Dopa și confirmă definitiv valoarea terapeutică evidentă a acestui produs.

Primele intervenții chirurgicale în sindroamele parkinsoniene au abordat fasciculul piramidal la diferite niveluri sau regiunea cortexului prefrontal, considerate ca fiind implicate în tulburările clinice ale acestor afecțiuni (Bucy și Cosa, 1935; Klemme, 1937; Putman, 1938 — cit. de Selby, 1968); abordarea nucleilor bazali este realizată prin operații „în cîmp deschis“ de către Meyers (1940), Finelou și Thiebaut (1950), care extirpă sau electrocoagulează capul nucleului caudat, palid și ansa lenticulară. Spiegel, Wycis și colab. (1946) introduc pentru prima dată, în chirurgia creierului, stereotaxia, metodă aplicată ulterior pe scară largă

în abordarea chirurgicală a diverselor formațiuni cerebrale. Printre pionierii introducerii acestei metode în tratamentul sindroamelor parkinsoniene, pot fi amintiți Guyot și Tallairach în Franța, Reichert în Germania, Lecksel în Suedia, Narabayashi în Japonia, Cooper în S.U.A. În țara noastră, metoda este aplicată începând din 1963 de Arseni și colab. (1973).

5.6.1. BOALA PARKINSON

Date de epidemiologie și considerațiuni etiologice. Dintre afecțiunile sistemului nervos, boala Parkinson¹ constituie o afecțiune cu o frecvență destul de ridicată. Datele statistice privind incidența și prevalența acestei afecțiuni sînt încă relativ puține și ele diferă de la autor la autor, datorită lipsei unei metodologii unitare. Prett (1967) constată, pe loturi populaționale consistente, studiate în Anglia, S.U.A. și Suedia, o prevalență a acestei afecțiuni care variază între 0,6 și 1,14 la 1 000 de locuitori: Schwab (1969) dă o prevalență de 2,5‰, iar Dupont (1976), de 0,94‰. Williams și colab. (1966), studiind morbiditatea în S.U.A., pun în evidență o prevalență de 300 000 de cazuri, ceea ce corespunde la 1,5 la 1 000 de locuitori și o incidență de 40 000 de noi cazuri anual (respectiv 0,2‰). După acești autori, cazurile noi ce apar anual în întreaga populație sînt în raport de 1 la 4 000 de locuitori, iar la subiecții peste 50 de ani, proporția scade la 1 caz pentru 1 000 de locuitori.

Raportînd cifrele medii ale statisticilor existente la populația țării noastre, rezultă pentru această afecțiune o incidență de 4 000—5 000 de cazuri noi anual și o prevalență de 30 000—50 000 de cazuri pentru întreaga țară.

Sexul se pare că nu are decît un rol minim, fiind semnalată de către majoritatea autorilor o preponderență masculină, raportul mediu între bărbați-femei fiind după Williams (1966) de 1,25, iar după Selby (1968) de 1,23.

Există un acord unanim în a considera vîrsta de debut a bolii Parkinson după 40 de ani, frecvența cea mai ridicată fiind atinsă între 50 și 65 de ani, perioadă în care apar cca. 75‰ din cazuri. Se cunosc în literatură cazuri de boală Parkinson juvenilă, care apare de obicei în adolescență, cazuri ce au fost studiate de Van Bogaert (1930) (cit. de Selby, 1968). Reanalizînd aceste cazuri, Wilson (1947) consideră că multe dintre ele au o origine postencefalitică sau pot fi catalogate ca degenerescență primară palidă. Acest fapt îndreptățește la o extremă prudență privind încadrarea sindroamelor parkinsoniene ca boală Parkinson, cînd ele apar înainte de 40 de ani.

Majoritatea autorilor recunosc, de asemenea, frecvența cu mult mai ridicată a bolii Parkinson față de celelalte sindroame parkinsoniene. Dupont (1976) notează următoarea ordine, ca frecvență, a diverselor sindroame parkinsoniene: idiopatic — 88,8‰; medicamentos — 6,1‰; postencefalitic 5,1‰, din totalul cazurilor.

¹ *Sinonime:* paralizie agitantă, sindrom parkinsonian idiopatic.

Rolul factorilor eredofamiliali în boala Parkinson este mai puțin evident și constant, decît în alte afecțiuni degenerative ale sistemului nervos. Frecvența cazurilor familiale reprezintă un număr limitat, care este apreciat în mod diferit: 1,9% (Mundinger și Riechert, 1963), 5% (Selby, 1967), 16% (Kurland, 1958). Numărul redus al acestor cazuri își poate găsi explicația prin faptul că vîrsta de debut, în general avansată, a acestei afecțiuni este puțin propice manifestărilor cu caracter eredo-familial, iar anchetele genetice devin ineficiente, prin dispariția posibilă prematură a purtătorilor genotipului morbid. Unii autori au avansat ipoteza existenței unui factor ereditar sub forma unei gene autozomale dominante, avînd însă o penetranță foarte slabă (Allan, 1937; Pollock și Hornabrook, 1966; Selby, 1967). În sprijinul acestei ipoteze sînt aduse argumente privind reactivitatea diferită a diversilor indivizi la manifestările extrapiramidale generate de anumite medicamente neurotrope.

Dintre factorii extrinseci, în declanșarea bolii Parkinson, Charcot a acordat o atenție deosebită emoțiilor și traumelor psihice, părere care, ulterior, s-a dovedit neîntemeiată.

Rolul traumatismului, susținut încă de Gowers, se pare că nu este capabil de a genera această afecțiune, însă poate constitui un factor favorizant sau revelator al unei boli discrete sau care se află într-o stare latentă. Au fost semnalate, în acest sens, debuturi rapide ale bolii Parkinson după traumatisme ale coloanei cervicale sau apariția primelor semne ale afecțiunii la nivelul membrului traumatizat (Tinel și Robert, 1936; Faure-Beaulieu și Feld, 1938 — cit. de Sigwald, 1954).

Rolul unor boli infecțioase, ca rujeola, paludismul, dizenteria, sau al unor cauze endocrine, cum ar fi tulburările tiroidiene sau ale glandelor genitale, prin raritatea cazurilor și caracterul banal al acestor afecțiuni, nu permit decît a le considera ca manifestări de pură coincidență.

Punerea în evidență a sindroamelor parkinsoniene simptomatice, și în special a celui postencefalitic și vascular, a dus la opinii care considerau încadrarea bolii Parkinson în aceste forme etiologice. Datele anatomice, simptomatologia clinică și substratul anatomic diferit al acestora au permis separarea lor ca entități distincte; boala Parkinson este considerată ca o afecțiune autonomă, a cărei cauză rămîne, în ultimă instanță, obscură, avînd probabil ca substrat perturbări dismetabolice, care duc la apariția degenerărilor primitive în anumite structuri cerebrale.

În acest context, lucrările de biochimie și histochimie recente, privind metabolismul diverselor monoamine cerebrale și în special al dopaminei, au trezit îndreptățite speranțe (vezi „Biochimia sistemului extrapiramidal“). Aceste cercetări au adus reale contribuții în înțelegerea mai temeinică a funcționalității sistemului extrapiramidal și au fundamentat tratamentul substitutiv cu L-Dopa. Cunoașterea originii acestei afecțiuni a rămas însă și în continuare neelucidată, deoarece tulburările metabolice sus-menționate sînt considerate ca fiind secundare distrugerilor neuronale de la nivelul diverselor structuri extrapiramidale.

Anatomie patologică. Lipsa leziunilor vizibile la examenul creierului în boala Parkinson a determinat clasarea ei, timp de aproape 100 de ani de la prima ei descriere, în cadrul afecțiunilor de origine funcțională. A doua particularitate, care a creat opinii contradictorii, este cauzată de caracterul mai puțin net al unor leziuni histologice, care nu a permis o

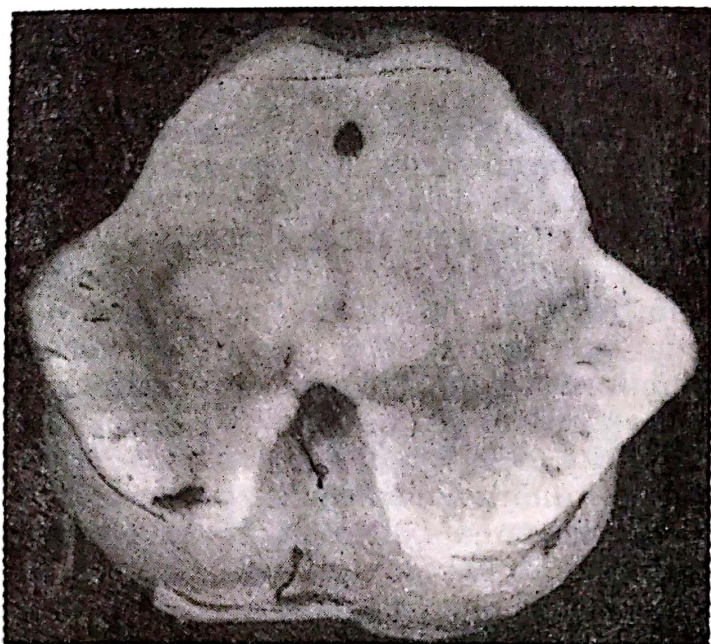
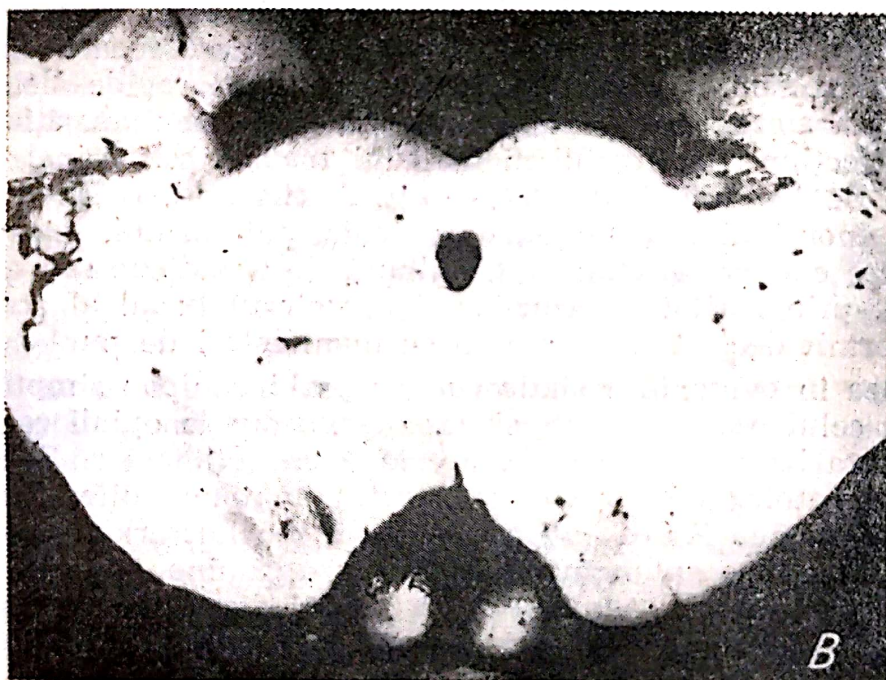


Fig. 161. — A — substanța neagră normală; B — decolorarea substanței negre în boala Parkinson.

A



B

încadrare certă a acestora în grupul degenerescențelor primare sau secundare de origine senilă sau vasculară. Sub titlul sugestiv de „Enigma parkinsonismului“, Denny-Brown (1960) face o discuție interesantă asupra acestor dificultăți, discuție care îi menține valabilitatea și în prezent.

Macroscopic, examenul arată doar o atrofie corticală moderată, afectînd în special lobul frontal, însoțită de o dilatație ventriculară generalizată; în unele situații, substanța neagră apare mai decolorată decît în mod normal. Leziunile în boala Parkinson, ca și în sindroamele parkinsoniene fiind pur microscopice, examenul histologic devine esențial.

Substanța neagră prezintă leziuni constante și caracteristice, evidențiate pentru prima dată de Tretiakoff, în 1919 (cit. de B. Turner,

1968); ulterior, lucrările lui Foix și Niculescu (1925), Hassler (1938), Greenfield (1955), Escourelle și colab. (1971) aduc date importante (fig. 161 A, B).

Modificările cele mai evidente predomină în zona compactă a substanței negre, cu respectarea relativă a nucleilor mediani și laterali (fig. 162 A, B). Examenul histologic arată dispariția unui mare număr de neuroni pigmentați și atrofii în diverse stadii de distrucție a neuronilor. Pigmentul melanic eliberat se găsește răspândit în parenchimul învecinat, extracelular sau fagocitat în celulele gliale. Se constată o glioză cicatriceală (fig. 163). Prin colorații speciale (Bethlem și Den Hartog Jager, 1960) se poate pune în evidență, în mod constant, prezența în număr

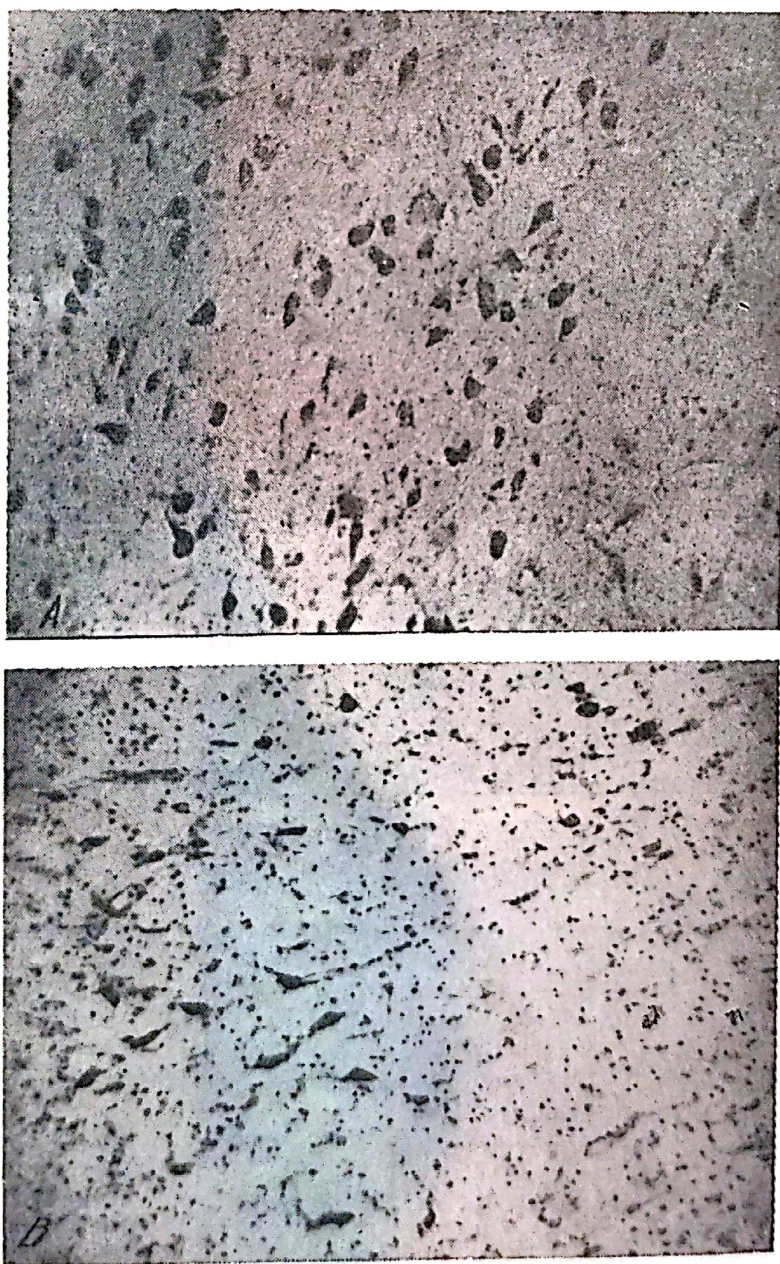


Fig. 162 — *Locus niger*.

A — numărul de celule normale (colorație Nissl; X 80). B — reducerea importantă a numărului de celule în cazul unui sindrom parkinsonian postencefalic (colorație Nissl; X 80).



Fig. 163 — Boală Parkinson: celule degenerate lipsite de pigment în *locus niger*, alături de celule umplute cu pigment melanic, pigment ce se găsește și extracelular (colorație Nissl; X 480).

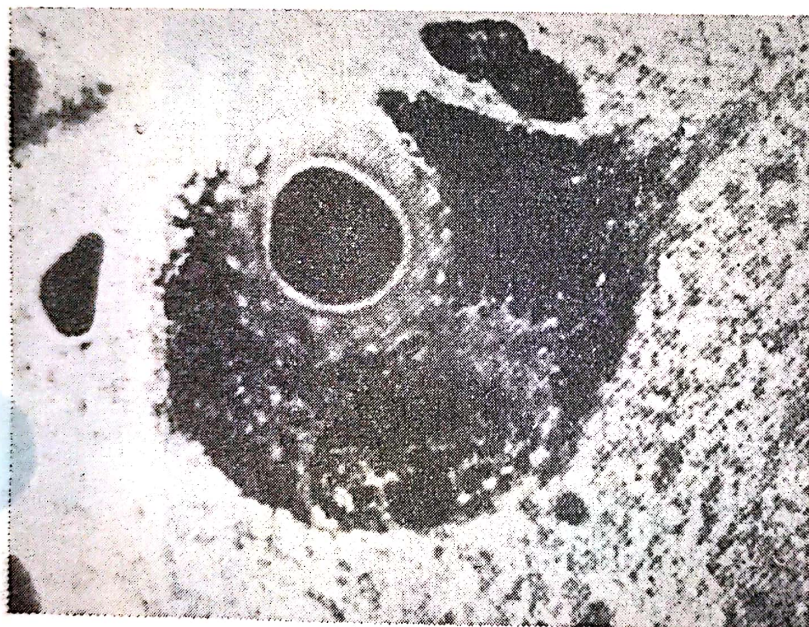


Fig. 164 — Sindrom parkinsonian: *locus niger*: corpusul Lewy intraneural (colorație hematoxilină-eozină; X 1670) (colecția Escourolle și Recordo, 1971).

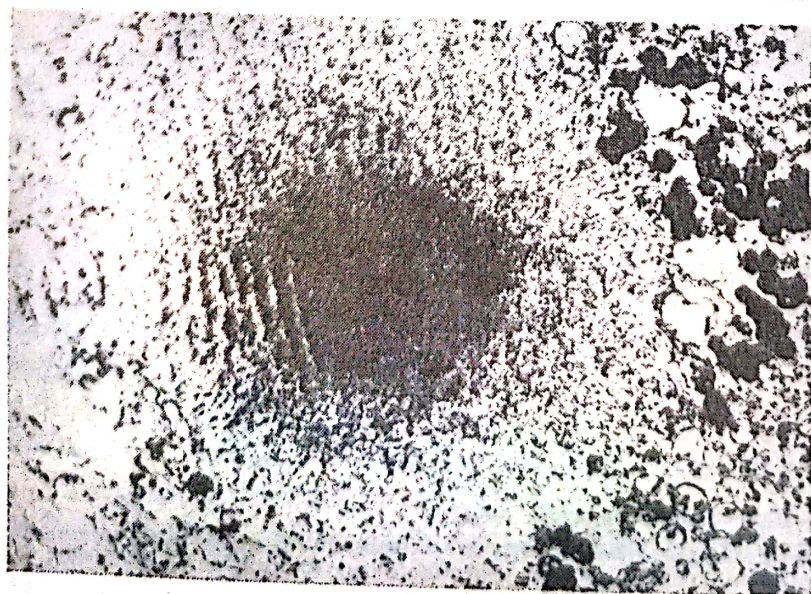


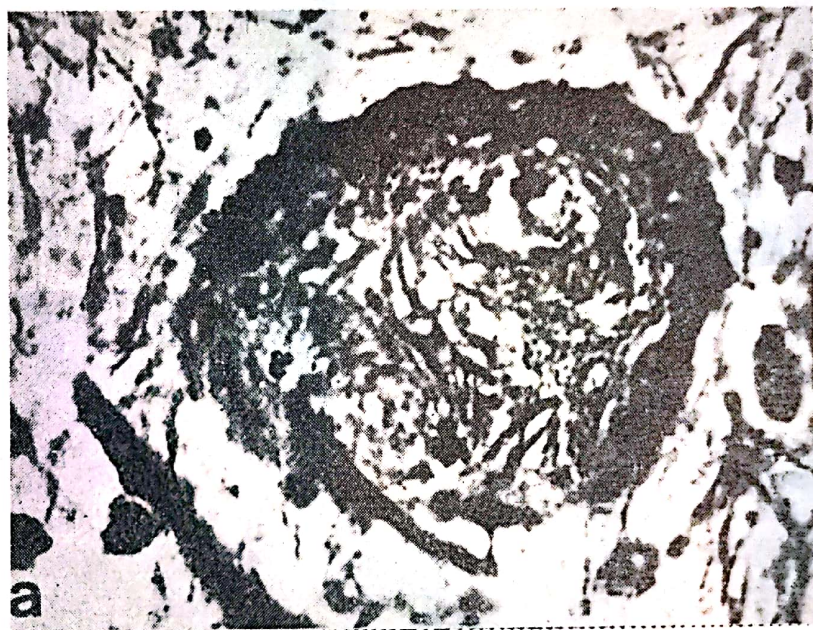
Fig. 165 — Boală Parkinson: *locus coeruleus*: corpusul Lewy, cu centru dens și filamente radiale; neuromelanină la periferie (microscopie electronică, X 7 000) (colecția Forno, 1976).

variabil a corpusculilor Lewy în celulele melanifere; aceștia apar sub formă de incluzii neuronale intracitoplasmatiche de formă rotundă, acidofile, avînd o zonă centrală de colorație densă cu un halou periferic. Specificitatea acestor incluzii pentru boala Parkinson nu este admisă de toți autorii. Greenfield și Busauquet (1963) le găsesc în toate cazurile de boală Parkinson în substanța neagră și *locus coeruleus*, în timp ce Beheim-Schwartzbach (1952) le evidențiază în o treime din cazurile de control cu leziuni senile (fig. 164).

Modificări similare, însă mai puțin constante, sînt întîlnite de autorii sus-menționați în *locus coeruleus*, *nucleul dorsal al vagului*, sub-

Fig. 166 — Sindrom parkinsonian postencefalitic: *locus niger* (colorație Bodian; X 1750).

a — degenerescență neurofibrilară în formă de bilă;
b — degenerescență neurofibrilară în formă de flacără (colecția Escourolle și Recordo, 1971).



stanța nenumită, nucleii perechilor III, V ca și în formația reticulată. După Foix și Niculescu, toate celulele melanifere ar aparține aceluiași sistem, ceea ce ar indica faptul că procesul morbid are o acțiune selectivă asupra acestui sistem melanifer mezocefalic (fig. 165).

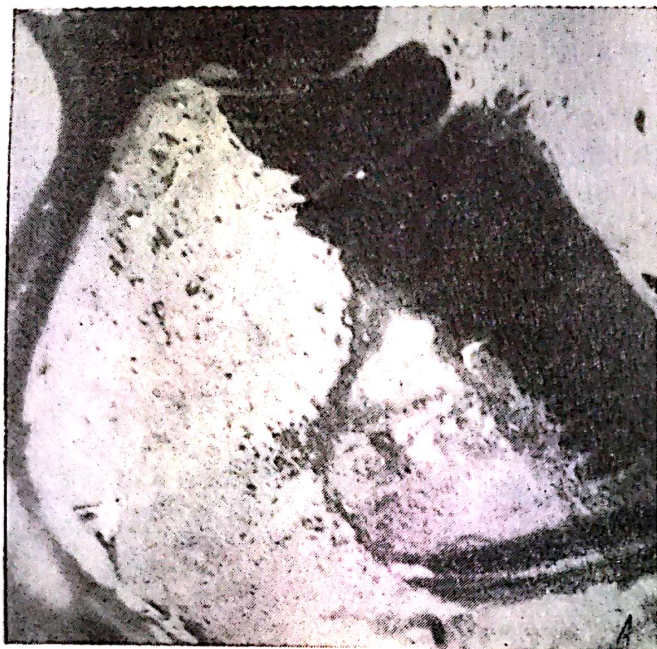


Fig. 167 — Boală Parkinson:
état criblé al globului palid (co-
lorație Spielmeyer).

A — imagine mărită de 16 ori; B —
imagine mărită de 80 de ori.



Corpii striați. Leziunile la nivelul acestor nuclee sînt mai puțin evidente și constante, fapt care a dus la interpretări diferite ale originii acestor leziuni (fig. 166). Studile începute de F. Lewy (1912). Ramsay-Hunt (1918) și adîncite sistematic de Lhermitte și Cornil (1921) și Foix și Niculescu (1925) (cit. de Escourolle și colab. 1971) au arătat că leziunile celulare interesează atît celulele mari (tip Golgi I), cît și pe cele mici, avînd o predominanță pentru primele; aceste modificări sînt întîlnite mai rar în nucleul caudat și putamen și afectează în special *nucleul palid* (unde predomină celulele tip Golgi I) (fig. 167 A, B); se constată, de asemenea, că leziunile neuronale nu sînt repartizate egal în teritoriul afectat, ele avînd caracter parcellar, insular. Histologic, se notează o diminuare numerică a celulelor, cu prezența unor modificări atrofice de diverse grade de alterare a celulelor existente. După Foix și Niculescu, aspectul cel mai comun este dat de degenerescența granuloasă a cito-

plasmei și încărcarea în exces cu lipofuxină a neuronilor; în regiunile afectate se notează o proliferare reactivă a nevroglii.

Modificări degenerative celulare sînt menționate de asemenea în nucleul subthalmic Luys, nucleul roșu, hipotalamusul extern, talamusul lateral, nucleul dințat și măduva spinării.

Leziunile celulare descrise sînt considerate de Van Bogaert și Nyssen (1949) ca inconstante și fără importanță pentru boala Parkinson; Greenfield (1963), de asemenea, nu le atribuie vreo specificitate pentru această afecțiune, deoarece pot fi deosebite foarte greu de degenerescențele senile. Lipkin (1959), în schimb, constată modificări atroifice în nucleul palid aproape în toate cazurile de parkinsonism, modificări pe care nu le întâlnește în cazurile de control de aceeași vîrstă. Pakkenberg (1962, 1963), de asemenea, notează leziuni celulare la acest nivel și o scădere a concentrației de ARN pe care o atribuie unui deficit enzimatic.

Colorațiile și impregnările mielinice de la acest nivel arată o diminuare în volum și o paloare a fibrelor eferente ale nucleului palid: ansa lenticulară, fasciculul lenticular, fibrele strio-luysiene (Lhermitte, Foix și Niculescu). Denny-Brown (1962) evidențiază, în plus, în cazurile postencefalitice, afectări asemănătoare pentru fibrele aferente nucleului palid (de la capsula internă, nucleii caudat și putamen) și o decolorare evidentă în segmentul extern al acestei formațiuni.

Leziuni histologice ale cortexului cerebral sînt frecvent întîlnite în paralizia agitantă, ele fiind considerate în mod unanim de origine senilă.

O mărturie suplimentară a semnificației afectării substanței negre, *locus coeruleus* și ganglionilor bazali în sindroamele parkinsoniene este adusă de lucrările histopatologice ale lui Hirano și colab. (1961). Aceștia au găsit leziuni similare cu cele descrise în boala Insulelor Guam (complex parkinsonism-demență), boală care se caracterizează prin tremor, rigiditate și akinezie.

Richardson (1965) și Forno (1966), pe baza unui consistent material faptic, reușesc să facă o distincție netă din punct de vedere histopatologic între boala Parkinson și parkinsonismul postencefalitic. Prima afecțiune se caracterizează printr-o diminuare a numărului neuronilor, glioză reactivă și prezența corpurilor Lewy ce se întîlnesc în regiunea centrală a substanței negre, în *locus coeruleus* și substanța nenumită. Cazurile postencefalitice se disting printr-o depleție celulară răspîndită cvasi-uniform în întreaga substanță neagră, iar leziunile sînt mai întinse; se constată, de asemenea, prezența mai frecventă a modificărilor neurofibrilare intracelulare decît a corpurilor Lewy și severitatea mai accentuată a leziunilor în *locus coeruleus*.

Von Brauenmühl (1949) și Hassler (1957), studiind comparativ corpusculii Lewy și degenerescențele neurofibrilare tip Alzheimer la bolnavii cu boală Parkinson și parkinsonism postencefalitic, au arătat că incidența modificărilor neurofibrilare în parkinsonismul postencefalitic descrește progresiv cu vîrsta, în timp ce incidența corpusculilor Lewy crește progresiv.

Simptomatologie. Boala Parkinson se manifestă prin 3 semne cardinale: tremurătură, rigiditate musculară și akinezie.

a) *Tremurătura parkinsoniană* este prezentă în peste 80% din cazuri, constituind cel mai frecvent și primul simptom obiectiv semnalat la bolnav. Ea posedă anumite caractere particulare, care o deosebesc ușor de alte manifestări similare.

Are o frecvență regulată, cu un ritm lent de 4—7 c/s și apare când bolnavul se află într-un anumit grad de relaxare musculară (tremurătură de repaus) sau, uneori, la menținerea unei atitudini (tremurătură de postură); se atenuează sau dispare în timpul mișcărilor, în somn și adesea în condiții de relaxare musculară completă a membrelor; un efort voluntar de contracții tonice permite, de asemenea, suprimarea ei temporară la nivelul membrelor; emoția, oboseala, concentrarea intelectuală, în schimb, tind să o accentueze.

Intensitatea tremurăturii este variabilă în funcție de evoluția afecțiunii și de diversele forme clinice: la început are un caracter intermitent, indusă de oboseală și asociază senzații subiective de vibrație interioară; în formele avansate, ea devine continuă și evidentă.

Are o localizare distală la membre, fiind mai frecvent întâlnită la cele superioare; debutul se face de obicei la unul din membrele superioare, iar după bilateralizare, rămâne mai evidentă de partea unde a debutat.

Mina și degetele efectuează mișcări ritmice, care evocă gestul de numărarea banilor sau de răsucirea țigării, avînd la bază deplasări ale degetelor și mîinii în cele trei planuri: abducție-adducție pentru police, flexie și extensie în plan cubital a degetelor și flexia-extensia mîinii în plan sagital. La membrul inferior, tremurătura ritmică imită mișcarea de bătut tactul sau de pedalare, fiind însoțită uneori de un tremur al genunchiului. În cazul bolii Parkinson, tremurătura capului este excepțională, iar interesarea mușchilor feței este rară, cu localizare peribucală. Când tremurătura este generalizată, secusele sînt de regulă sincrone, uneori notîndu-se și o asimetrie manifestă.

Caracteristica fiziologică a tremorului parkinsonian constă în contracția alternativă ritmică a agoniștilor și antagoniștilor, fapt care l-a determinat pe Kleist să-l denumească „tremor antagonist”. Investigațiile electromiografice pot evidenția ritmicitatea contracției, precum și descărcări ale unităților motorii alternative ale agoniștilor și antagoniștilor, care permit diferențierea lor de alte tipuri de tremurături.

b) *Rigiditatea musculară* constituie o varietate particulară de hipertonie și, poate, semnul cel mai tipic și constant al sindroamelor parkinsoniene. Ea interesează toate grupele musculare — atât agoniste, cît și antagoniste —, predominînd la rădăcina membrelor, precum și în musculatura care intervine în statică.

Exagerarea tonusului de repaus realizează rigiditatea parkinsoniană, ce se caracterizează printr-o rezistență, care rămîne sensibil egală, în timpul mobilizării pasive a diverselor segmente, fapt care i-a împrumutat denumirea de „ceroasă” sau „în țeavă de plumb”; ea se mai numește „plastică”, deoarece, după o mișcare pasivă, segmentele mobilizate tind să păstreze noua postură care le-a fost imprimată.

De obicei, pe acest fond omogen de contractură, la mișcări pasive, se percepe o succesiune de scurte întreruperi ale contracturii, dînd deplasării un caracter sacadat, fenomen pus în evidență de Negro și de-

numit fenomen de „roată dințată”; el pare să fie consecința interferenței tremorului și se poate constata chiar când tremurătura este inaparentă; în forme incipiente de boală, acest semn se poate evidenția prin proba lui Noica (mișcări pasive de flexie-extensie a mâinii, asociate cu ridicarea membrului inferior omolateral în extensie).

Când se efectuează prin deplasări pasive o apropiere a capetelor de inserție a unor mușchi (gambierul anterior, bicepsul), se observă apariția unei contracturi mai îndelungate a tendonului și mușchiului antrenat, oprind astfel revenirea segmentului respectiv, fenomen care exprimă o exagerare a reflexelor de postură (Foix).

Tonusul postural al bolnavilor cu parkinsonism este profund modificat, determinând o atitudine generală în flexie. Această atitudine apare inițial la nivelul cotului, pentru ca ulterior să cuprindă, treptat, și alte segmente: capul și trunchiul sînt înclinate înainte, brațele sudate de corp, cu antebrățele în semiflexie și genunchii semiflectați; tendința la flexie persistă, chiar și în decubit, așa cum o evidențiază „semnul pernei” (capul bolnavului, privat de orice suport, cade foarte încet pe planul patului). Această atitudine anormală se însoțește de pierderea mișcărilor compensatorii necesare în momentul pierderii echilibrului; stațiunea bolnavului este foarte instabilă, ceea ce determină ca o ușoară împingere, o mișcare bruscă a capului sau simpla ridicare a ochilor să declanșeze frecvent fenomene de lateropulsie și, în special, de retropulsie; o împingere dinainte-înapoi îl dezechilibrează cu ușurință, neproducînd ca la subiectul normal o ridicare a degetelor piciorului, acestea rămînînd lipite de sol; înclinarea scaunului pe care stă bolnavul nu provoacă o proiecție anterioară compensatorie a trunchiului și membrelor inferioare.

Paralel cu această distonie axială, în flexie se observă, de asemenea, hipertonie distală; la nivelul mușchilor intrinseci ai mâinii are ca rezultat o flexie a articulațiilor metacarpofalangiene, o extensie a celor interfalangiene, o adducție a policelui și semipronație a pumnului, care imprimă mîinii o atitudine particulară, asemănătoare cu „mîna scriitorului”; la nivelul plantei apare o distonie „în grifă” a degetelor, ceea ce îngreuiază mersul și ortostațiunea.

c) *Akinezia* este definită ca o dificultate în inițierea și efectuarea unei activități motorii spontane, manifestare care apare în lipsa vreunui deficit evident de forță segmentară. Element fundamental și precoce al sindroamelor parkinsoniene, akinezia este atribuită de Denny-Brown (1962) ca simptom principal al disfuncției nucleilor striati. Datorită acestor perturbări, bolnavul apare imobil, cu o activitate gestuală săracă, fiecare mișcare necesitînd o solicitare importantă a voinței; mișcarea este efectuată cu întîrziere mare, iar desfășurarea ei este înceată (bradikinezie).

Aceste perturbări fac dificilă sau imposibilă efectuarea unor mișcări alternative rapide („proba marionetelor”, bătutul tactului, efectuarea pensei digitale a policelui cu fiecare deget); aceeași dificultate este întîmpinată în efectuarea unor acte simultane, care nu pot fi efectuate de bolnav decît descompuse (efectuarea salutului în timpul mersului, susținerea unei conversații în timpul unei activități motorii). Bolnavul încearcă mari dificultăți în repetarea aceleiași mișcări, notîndu-se conco-

mitent o tendință de fatigabilitate în timpul efectuării acesteia (Schwab și colab., 1959).

Akineziile paradoxale, descrise amănunțit de Barbeau (1972), constituie de asemenea fenomene caracteristice acestei afecțiuni. Ele se manifestă, de obicei, printr-o oprire bruscă în timpul mersului („înghețare pe loc”, „astazie blocantă”), care poate apărea cel mai frecvent la întâmpinarea unor obstacole (chiar minime), la reducerea senzațiilor și cîmpului vizual sau a excitațiilor proprioceptive (trecerea printr-o ușă îngustă sau absența unui punct de sprijin pentru membrul superior), precum și sub influența unui *stress* psihologic (stare de frică, emoție puternică). Episodul akinetic se întrerupe brusc după câteva minute, în care timp bolnavul încearcă diverse manevre motorii în segmentele mobile, pentru a debloca akinezia membrului inferior.

Asocierea unor mișcări involuntare automate, care în mod normal însoțesc activitățile motorii, dispare: pierderea mimicii faciale și gestuale în timpul vorbirii, lipsa de ridicare a sprincenelor la privirea în sus, rotarea sinergică a capului în privirea laterală, pierderea balansării membrului superior în timpul mersului etc. Această disarmonie cINETICĂ se traduce în cazuri fruste prin imposibilitatea de a îndeplini mai multe mișcări voluntare (Souquens).

Uneori, la acești bolnavi, sub influența unei emoții, asistăm la suspendarea temporară a akineziei, bolnavul începînd brusc să fugă, să urce scările sau să susțină o conversație animată. Aceste „cinezii paradoxale” (Babinski) rămîn din punct de vedere patogenic încă necunoscute.

Un alt fenomen particular este reprezentat de akatisie (Trousseau, Sicard), tulburare observată la anumiți bolnavi, care, în ciuda akineziei, sînt incapabili de a rămîne imobili și prezintă o stare de neliniște și tensiune psihică, iar motor, o agitație continuă a membrului sub formă de tropăit pe loc.

Akinezia este însoțită de regulă de celelalte semne parkinsoniene, și în special de rigiditate. Uneori, sînt semnalate „sindroame akinetice fără hipertonie”, descrise inițial de Lhermitte (1923). Narabayashi și colab. (1976) descriu, pe lângă akinezia dopaminoprivă, un tip de akinezie ce se însoțește de hipotonie musculară, abolirea reflexelor de postură, atrofii cerebeloase și rezistență la tratamentul cu levodopa. Autorii sugerează în această akinezie posibilitatea participării cerebelului.

d) *Aspectul general* al parkinsonianului prezintă un caracter particular, determinat de asocierea modificărilor tonusului și akinezie.

Faciesul este imobil, fixat, avînd o expresie de indiferență, cu mișcări rare de clipire sau deglutiția salivei, singuri globii oculari păstrîndu-și mobilitatea normală (fig. 168); o sialoree, care se scurge necontrolată, la nivelul comisurii bucale, este frecvent întîlnită în stadiile avansate.

Atitudinea generală a parkinsonianului este caracteristică, fiind descrisă anterior (fig. 169). Așezat, bolnavul rămîne imobil, fără a-și încrucișa genunchii; se ridică „în bloc”, fără să descompună mișcările sau să se ajute de brațe, ceea ce face să efectueze repetate încercări de ridicare, pînă reușește să o realizeze.

Mersul se face cu pași mici, tîrșiți (piciorul nedesprinzîndu-se de pe sol), corpul își păstrează atitudinea generală în flexie, deplasîndu-se fără suplete, „în bloc”, ca o piesă unică. Frecvent apare o tendință de accele-

rare a mersului, bolnavul „luind un pas de alergare“ (Parkinson) sau „fuge după centrul său de greutate“ (Trousseau) și neputându-se opri până nu întâlnește un obstacol sau un sprijin (fig. 170). Cînd este rugat să



Fig. 168 — Facies parkinsonian.



Fig. 169 — Postura caracteristică a parkinsonianului.

Fig. 170 — Deformări ale degetelor în boala Parkinson: hiperextensie interfalangiană, cu flexie metacarpofalangiană.



meargă, el rămîne, uneori, cîteva secunde imobilizat („înghețat“) pe loc sau face cîteva pași pe loc, efectuînd cu dificultate, ulterior, primul pas („abazie trepidantă“).

Vorbirea este monotonă, fără modulații, de intensitate scăzută și cu tulburări de articulare. Uneori, debitul poate să se accelereze în mod

brusc („tahifemie paradoxală“ — Claude), iar alteori să apară o repetare a cuvintelor sau a părții finale a frazei, repetare care se face cu o voce tot mai scăzută (palilalie — Souquens).

Scrsiul este lent, dificil și devine precoce din ce în ce mai mic (micrografie); caracterul literelor sau cifrelor este neregulat și tremurat, tulburări care se accentuează la sfârșitul cuvântului (Wilson).

e) *Alte tulburări neurologice* pot completa tabloul clinic al bolii Parkinson.

— În domeniul reflexelor, se notează destul de des o exagerare a reflexelor osteotendinoase și a reflexului nazo-palpebral, cu prezența reflexului palmo-mentonier; în cazurile în care apare semnul Babinski, el trebuie atribuit unei patologii asociate și de regulă el prezintă un prognostic nefavorabil.

— Tulburările motilității oculare se rezumă, în general, la atenuarea sau dispariția reflexului de convergență și limitarea mișcărilor de verticalitate. În mod ciudat, apar uneori mișcări de clipire când bolnavul este rugat să privească lateral, mișcări care, după cum s-a arătat, sînt foarte rare.

— În prezența unei sensibilități obiective normale, apar frecvent tulburări de sensibilitate subiectivă, sub formă de dureri musculare foarte penibile, cu caracter profund, care se calmează foarte greu; alteori, ele apar sub forma unor senzații greu definite, de crampe, de tensiune sau de neliniște profundă musculară, manifestări care pot fi calmate de mobilizarea segmentelor, fapt care ar explica dependența lor probabilă de rigiditatea musculară.

— Tulburările vegetative exprimă intricarea sistemului autonom, iar importanța lor este condiționată de etiologia sindromului parkinsonian. Sialoreea poate apărea precoce și să constituie un semn jenant pentru bolnav; hipercrinia sebacee dă feței aspectul lucios, ceros, ca și cum ar fi uns cu vaselină; destul de frecvent, bolnavii acuză hipersudorații, asociate de regulă cu bufee de căldură; se remarcă, uneori, o instabilitate termică (Lewy și Strumpell), iar în 20% din cazuri se constată tulburări gastro-intestinale sub formă de constipație și hipersecreție gastrointestinală; glicoreglarea a fost găsită frecvent perturbată, în special în parkinsonismul postencefalic; o hipertensiune ortostatică poate fi de asemenea înregistrată. Tulburările trofice sînt întîlnite, după Lewy, în 20% din cazuri și se manifestă mai frecvent sub formă de scleroză cutanată și edem care predomină la membrele inferioare.

f) *Tulburările psihice și ale somnului* sînt de natură și intensitate diferite, în funcție de originea sindroamelor parkinsoniene. În boala Parkinson se consideră că inteligența rămîne mult timp normală și numai în stadii avansate se notează un grad de deteriorare a atenției, memoriei și judecății.

Studiile privind evaluarea capacității intelectuale la parkinsonieni, bazate pe teste psihometrice, pe lîngă faptul că sînt reduse la număr, sînt handicapate de deficiențele pe care le prezintă acești bolnavi: disartrie, tulburări de scris, bradikinezie. Din datele existente, rezultă că numai 15—30% din bolnavii cu boala Parkinson prezintă tulburări intelectuale, fie globale, fie concentrate pe anumite funcții, în special ale atenției, memoriei și judecății. Frecvența tulburărilor intelectuale este apreciată dife-

rit: Diller și Riklan (1956) le găsesc în 18% din cazuri, fără să noteze o legătură semnificativă a acestora cu severitatea sau durata bolii; Ewert și colab. (1967), (cit. de Selby, 1968), la 23% din bolnavi relevă lipsa unei diferențe semnificative între aceștia și o populație de control de vîrstă similară; Pollock și Hornabrook (1966) le evidențiază în 8,3% din cazuri, cifră care crește la 33,3% în cazurile de parkinsonism asociat cu ateroscleroză cerebrală; în fine, Selby (1968) consideră că frecvența acestora poate fi apreciată ca variind între 15 și 30% din pacienți și că prevalența lor este probabil mai mare decît la o populație sănătoasă de control. În sprijinul acestei concluzii, el aduce afirmațiile unor bolnavi, care menționează prezența acestor tulburări odată cu instalarea manifestărilor neurologice parkinsoniene.

O caracteristică a stării psihice a bolnavilor cu sindroame parkinsoniene o constituie prezența, destul de frecventă, a unor tulburări de afecțivitate și modificări ale personalității, care se agravează treptat. Stările depresive sînt frecvente, însă mai caracteristice sînt modificările personalității, bolnavii devenind de cele mai multe ori posaci, ursuzi, nemulțumiți și egoiști. Acestea sînt, înainte de toate, de natură reacțională, explicîndu-se prin dificultățile crescînde la care sînt expuși acești bolnavi în relațiile lor cu mediul.

Dificultăți semnificative sînt întîlnite în organizarea somnului la parkinsonieni. Schott și colab. (1971) notează în 44% din cazuri prezența insomniilor, care se asociază în 14% din cazuri cu perturbări motorii sub formă de mioclonii, agitații gestuate sau crize de somnambulism, în timpul cărora pacienții manifestă o motilitate surprinzător de bună, realizînd un gen de cinezie paradoxală nocturnă; o activitate onirică persistentă este semnalată în 28% din cazuri, activitate care se remarcă odată cu instalarea afecțiunii parkinsoniene.

Organizarea somnului la parkinsonieni, studiată de Kales și colab. (1970) prin înregistrări poligrafice, relevă o dificultate în adormire, necesitînd în medie 41,5 min. față de 18 min., durata medie a grupei de control; durata stărilor de veghe, în perioada somnului nocturn, este mai lungă la parkinsonieni (161,7 min., față de 97,2 min. la persoane normale de aceeași vîrstă), ceea ce duce la scurtarea timpului de somn efectiv. Se constată o reducere a perioadelor de somn profund (stadiul 3 și 4), fenomene ce sînt explicate prin trezirile frecvente nocturne ale parkinsonienilor. Schott și colab. (1971) evidențiază o categorie de parkinsonieni la care apar clipiri frecvente și blefarospasm în fazele 3 și 4 și, în particular, în minutele ce precedă fazele paradoxale și care prezintă un PMO normal; o altă categorie de parkinsonieni prezintă contracții tonice frecvente cu topografie facială în somnul cu mișcări rapide oculare, la aceștia somnul paradoxal fiind diminuat în mod semnificativ. Autorii constată pentru prima categorie de bolnavi o acțiune terapeutică mai limitată pentru levopoda, față de grupa a doua, care răspund cu un beneficiu important terapeutic.

Tulburările somnului întîlnite la parkinsonieni apar ca urmare a perturbării mecanismelor catecolaminergice și serotoninergice, responsabile în mare parte de organizarea ciclului somn-veghe (Jouvet și Pujol, 1972).

Investigații paraclinice. În boala Parkinson, investigațiile paraclinice nu aduc informații importante pentru diagnostic. Ele prezintă, mai

ales, o aplicativitate în cercetarea științifică privind patogenia afecțiunii și în selectarea cazurilor pentru operație.

Perturbarea metabolismului monoaminelor cerebrale, și în primul rând al dopaminei, se reflectă prin modificările metaboliților acestora în LCR și urină.

În LCR s-a găsit o scădere a nivelului HVA și, uneori, a 5 HIAA (Bernheimer și colab., 1966; Guldberg și colab., 1967; Curzon și colab.,



Fig. 171 — Boală Parkinson. Pneumoencefalografie: atrofie corticală moderată, predominant frontală.

1970); scăderea HVA este mai accentuată în formele cu predominanța aki-neziei, iar ambii metaboliți sînt semnificativ mai scăzuți în boala Parkin-son decît în tremorul esențial, dubla atetoză sau alte sindroame striatale (Papeschi, 1970). LCR poate prezenta într-un număr redus de cazuri o moderată albuminorahie.

În urină, mulți autori găsesc o reducere a concentrației dopaminei, HVA și DOPAC (ac. 3, 4-dihidroxidifenilacetic) (Barbeau, 1961 b; Bischoff și Torres, 1962; Weill-Malherbe și Van Burren, 1969), modificări contestate de alții (Green și Williams, 1963; O'Reilly și colab., 1965; Matlina și Menisikov, 1967; Kandeli, 1973).

Cu toate că scăderea HVA în LCR și urină nu este specifică bolii Parkinson (Barolin și Hornykiewicz, 1967), totuși bolnavii parkinsonieni nu răspund prin creșterea HVA și 5 HIAA după administrarea probene-cidului, așa cum se observă la neparkinsonieni (Olson și Ross, 1968). Dozările monoaminelor și ale metaboliților finali ai acestora în sînge, urină și plasmă la parkinsonieni după tratamentul cu levodopa au arătat o creștere a HVA și 5 HIAA în LCR, o creștere a VMA în urină și o scădere nesemnificativă a serotoninei în sînge (Cincă și colab., 1975 c).

Pneumoencefalograma arată o atrofie corticală, cu localizare în ge-neral frontală, și uneori o hidrocefalie generalizată — ambele însă de

grade reduse (fig. 171). Selby (1968) a arătat, statistic, că prezența acesteia și intensitatea atrofiei corticale au o influență negativă asupra rezultatelor talamotomiei.

Electroencefalografia, de regulă normală, poate prezenta, după Hughes (1966), modificări în 40% din cazuri, modificări însă nesemnificative și difuze, exprimate prin apariția unei activități *theta* difuze, care predomină în regiunile fronto-temporale; Gauglberger (1962) remarcă faptul că undele lente sînt cu mult mai frecvente în formele asociate cu arterioscleroză. În timpul intervențiilor stereotaxice, metodele electrofiziologice au o aplicativitate, în localizarea precisă a electrodului, în diverse formațiuni cerebrale (vezi „Electrocorticografia și stereoencefalografia“, vol. I).

Electromiografia are ca principală indicație decelarea caracteristicilor fiziologice ale tremorului și rigidității parkinsoniene; în cazurile incipiente, ele devin concludente înaintea instalării modificărilor clinice (Lance și colab., 1963).

Tremurătura parkinsoniană se caracterizează electromiografic prin apariția unor potențiale sub formă de descărcări ritmice urmate de intervale libere (fig. 172). Descărcările apar alternativ pe agoniști și antagoniști, avînd o frecvență de 4—7 c/sec cu aspect grupat al potențiale-

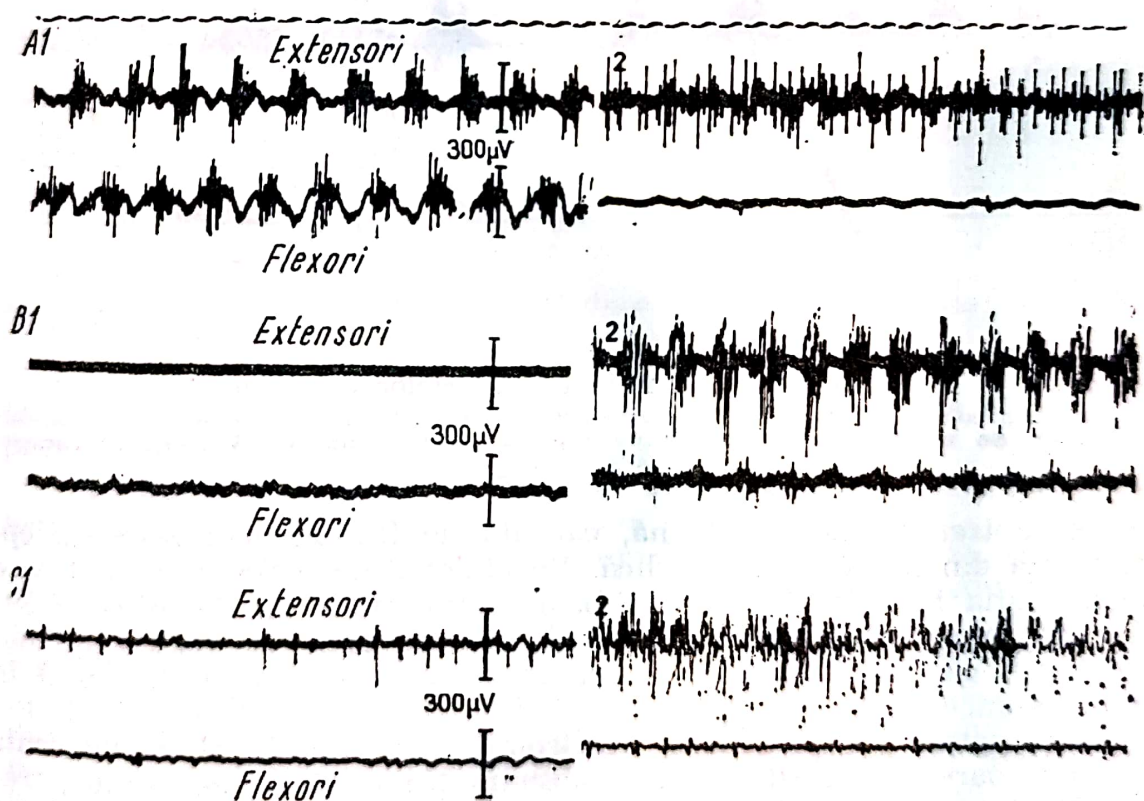


Fig. 172 — Mușchii extensori și flexori ai degetelor: (EMG, viteza 6 cm/sec, timp 1/10 sec):

1 — în repaus; 2 — în timpul menținerii mîinii și degetelor întinse.
A — parkinsonism postencefalic; 1 — tremorul de repaus 5 c/sec. alternant pe flexori și extensori; 2 — dispariția tremorului de repaus în timpul menținerii unei poziții; B — tremor familial; 1 — în repaus nu apar modificări; 2 — apariția unui tremor alternant de 6—7 c/sec., predominant pe extensori, în timpul menținerii unei poziții; C — tremurătură etilică; 1 — în repaus, o relaxare incompletă la nivelul extensorilor; 2 — în timpul menținerii unei poziții apare un tremor neregulat pe extensori, cu o frecvență 9—15 c/sec. (după Isch, 1963).

lelor; au o intensitate maximă în repaus și uneori la menținerea unei poziții, fiind evidențiate în majoritatea mușchilor membrului respectiv.

Tremorul parkinsonian poate fi diferențiat de alte tipuri de tremurături, pe baza frecvenței și caracterului acestora. Isch (1963) deosebește tremurătura nevrotică (6—9 c/sec.), cea corticală din paralizia generală (9—12 c/sec.) sau cea din leziunile nucleului roșu (3—4 c/sec.). După Rondot (1977), tremorul esențial monosimptomatic are o frecvență rapidă, de 7—11 c/sec., cu amplitudine și ritm neregulate în perioada inițială, care, după câțiva ani, devin regulate (*fig. 173*). Similară acestui tre-

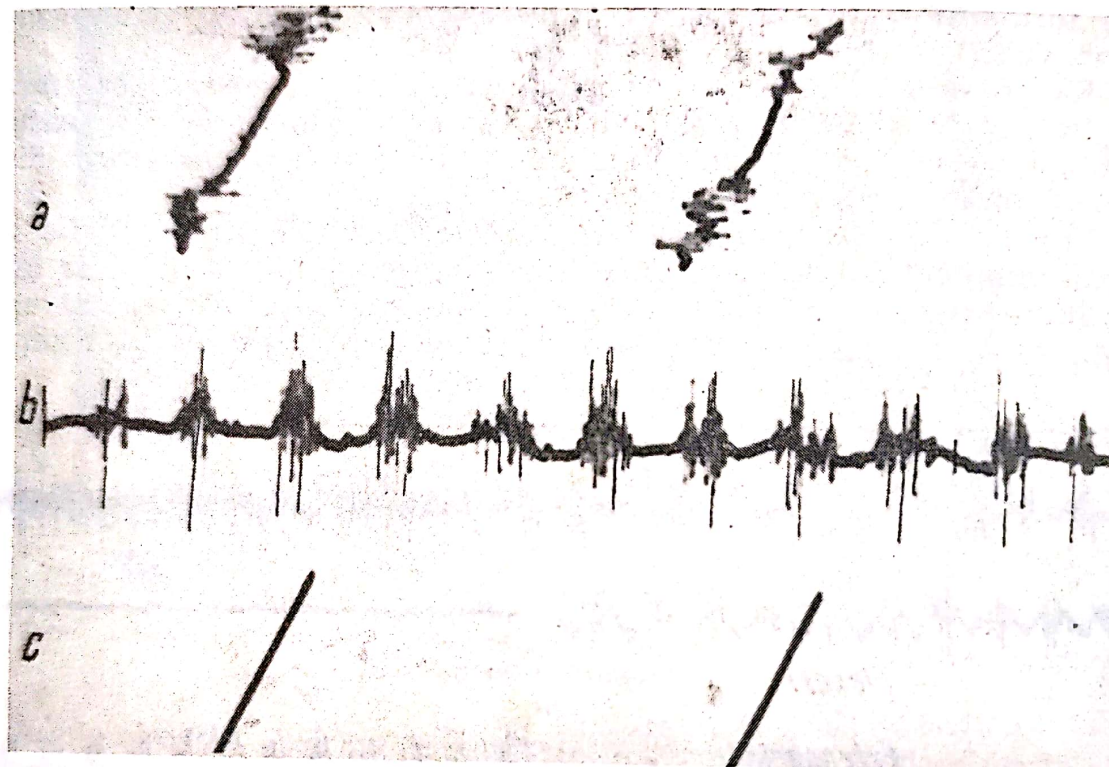


Fig. 173 — Mușchii extensori și flexori ai degetelor (explorare în repaus).
a — extensorul comun al degetelor; b — extensorul comun al degetelor; c — flexorul comun al degetelor. Se evidențiază un tremor de repaus, cu frecvența de 5 c/sec. și caracter alternant.

mor apare tremurătura iatrogenă, cauzată de lithium sau psihoanaleptice, și cea din intoxicația alcoolică. Encefalopatiile metabolice și toxice (encefalopatia hepatică sau toxică prin metilbromid sau bismut) se însoțesc de mioclonii și tremurături. Miocloniile apar de regulă în stadiile acute, pe când tremorul, asemănător celui esențial, se observă în stadiile cronice.

Rigiditatea parkinsoniană, electromiografic, poate fi recunoscută prin următoarele particularități: în absența tremurăturii de repaus, traseul EMG prezintă un silențiu electric; mișcările voluntare conțin adesea tremurături considerate ca tremurături fiziologice exagerate (Lance și colab., 1963); la mișcările pasive de întindere apare o reacție anormală: când mișcarea atinge o anumită viteză, fără prezența tremorului de repaus, apare o activitate electrică de descărcări grupate, ritmice, de 8—9 c/sec. (exprimarea electrică a fenomenului de „roată dințată”); în timpul mișcării pasive de scurtare, se culege o activitate electrică ce nu

poate fi interpretată ca „reflex de postură“, putînd fi comparată cu reacția de scurtare Sherrington (Rondot, 1977).

În sindroamele parkinsoniene ca urmare a modificărilor produse asupra excitabilității motoneuronilor din coarnele anterioare, apare, ca fenomen caracteristic, creșterea raportului existent între amplitudinea răspunsurilor directe M, față de cele reflexe H (raportul M/H la normal este 2/1, iar la parkinsonieni de 4/1) (fig. 174). Acest raport se normalizează la tratamentul cu levodopa și poate fi utilizat, prin urmărirea evoluției acestuia, ca un test obiectiv ce permite aprecierea efectului

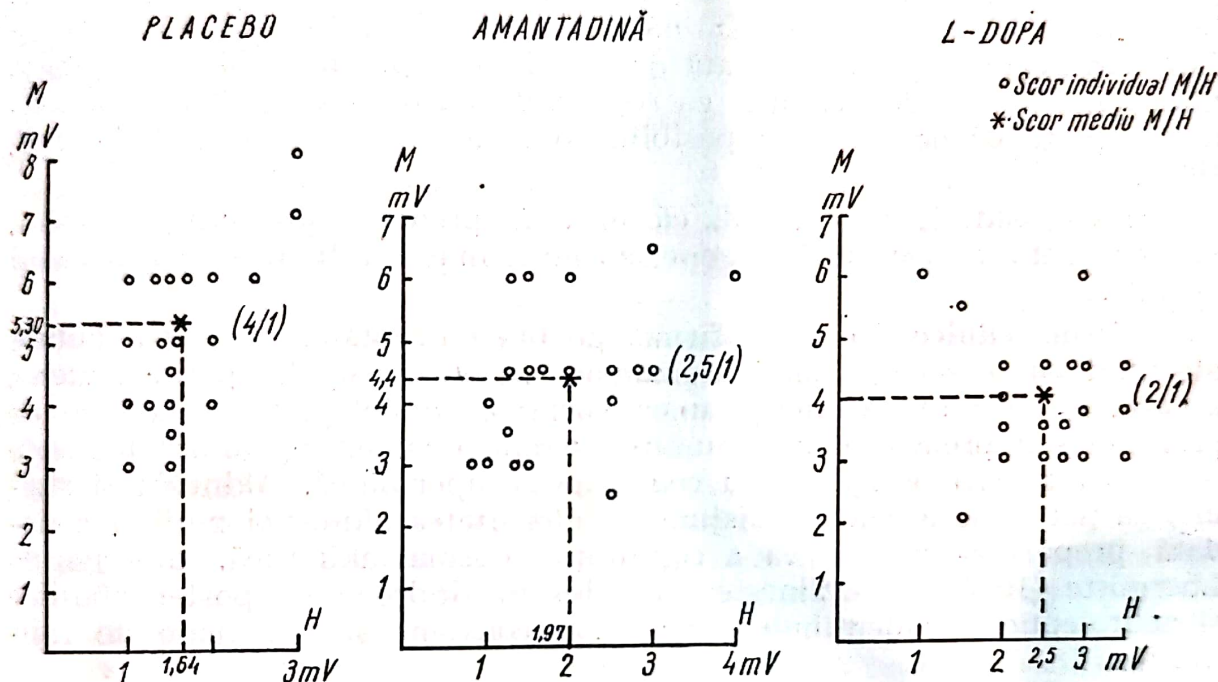


Fig. 174 — Modificarea reflexului „H“ după tratament cu amantadină și L-Dopa, comparativ cu „placebo“.

terapeutic optim la levodopa; scăderea mai mare de 2/1 a acestui raport poate traduce apariția fenomenelor de supradozaj (Cincă și colab., 1972 c).

Evoluție și prognostic. Evoluția bolii Parkinson are un caracter lent, inexorabil progresiv spre agravare.

Debutul afecțiunii apare în jur de 50 de ani, prin semne puțin evocatoare: dureri nesistemizate, oboseală rapidă, o reducere a activității însoțită de unele tulburări vegetative (senzații de căldură, sialoree). Nu în puține cazuri aceste manifestări inițiale sînt etichetate, în lipsa unor tulburări caracteristice, ca manifestări reumatice sau tulburări nevrotice. În majoritatea cazurilor, debutul afecțiunii apare prin tremor cu caracter localizat la un membru superior, care atrage atenția bolnavului și a aparținătorilor; un examen minuțios relevă o hipertonie discretă, lipsa balansării membrelor de aceeași parte, prezența semnului Noica sau un discret tremor evidențiat net electromiografic și de partea controlaterală, care conduce spre diagnostic. După Pollock și Hornabrook (1966), intervalul mediu între debutul afecțiunii și diagnostic este de 2,5 ani. Odată afecțiunea instalată, ea evoluează — după cum s-a specificat — progresiv, bolnavii putînd efectua însă o bună perioadă de

timp o anumită activitate socială, inclusiv profesională. După autorii sus-menționați, într-un lot de 84 de pacienți cu boala Parkinson, inter-zilnică a acestora a fost între 6 ani (formele rigido-akinetice) și 11 ani (formele tremorigene); în acest interval, 14% dintre aceștia s-au aflat în serviciu, iar 80% au desfășurat o activitate independentă, fără ajutor.

Problema prognosticului vital se pune în mod obișnuit târziu. La cauzele decesului concură și complicațiile decubitelor (infecții pulmonare, urinare, escare), când acești bolnavi au devenit deja grabatari. Durata medie de supraviețuire este variabilă de la un caz la altul, înregistrând în medie 10 ani (Van Buren, 1973; Barbeau, 1976 a). Cazurile în care supraviețuirea are o durată de 5 ani nu reprezintă decât o minoritate; după 10 ani de evoluție, ea reprezintă aproximativ 80%; supraviețuirile peste 20 de ani sînt posibile, dar rare (Contamin și Sabourad, 1970).

Se consideră, în general, că formele predominant hipertone sînt, în comparație cu cele tremorigene, cu mult mai invalidante și mai rapid evolutive.

Forme clinice. Deși se afirmă, pe bună dreptate, că există puține afecțiuni cu o așa de mare asemănare ca sindroamele parkinsoniene, aceasta nu exclude existența unor variante semiologice. În funcție de prezența sau predominanța anumitor semne clinice, sînt individualizate forme ca cea tremorigenă sau cea akineto-hipertonice. Akinezia și rigiditatea pot fi de asemenea disjuncte, intensitatea akineziei nefiind niciodată proporțională cu cea a rigidității. Forma akinetică, descrisă de Lhermitte (1923), se întâlnește mai ales în sindroamele postencefalitice și neuroleptice, evidențiindu-se în mod constant și fenomene de rigiditate.

Anumite aspecte topografice au individualizat, de asemenea, unele forme. Între acestea, cea mai frecventă formă este hemisindromul parkinsonian, în care fenomenele predomină într-un hemicorp; forma monoplegică este rară, fiind considerată ca o etapă a perioadei de debut, iar cea încrucișată și paraplegică (Bechet — cit. de Sigwald, 1954) sînt excepționale. Sînt descrise de unii autori (Cambier și colab., 1975) forme cu simptomatologie axială, în care predomină tulburările posturale, distonia în flexie, fenomenele de retropulsie marcată și disartrie.

Cazuri de boală parkinson juvenilă sînt semnalate cu o frecvență foarte rară (vezi „Diagnosticul diferențial”).

Diagnostic. Diagnosticul bolii Parkinson se bazează exclusiv pe elemente clinice. Ansamblul simptomatic ce realizează această afecțiune este suficient de caracteristic pentru a nu da posibilitatea la erori, în formele tipice.

Diagnosticul diferențial ridică probleme în special în perioada de debut a bolii, sau pentru formele atipice; ele pot fi grupate în următoarele trei grupe:

a) *Recunoașterea manifestărilor parkinsoniene în faza inițială.* În perioada de debut, datorită simptomatologiei bolii încă puțin evocatoare, precum și lipsei unui examen complet și amănunțit, sînt posibile, după Pollock și Hornabrook (1966), erori de diagnostic în 10,5% din cazuri.

Cînd debutul bolii are ca simptom principal tremurătura, pot intra în discuție afecțiuni care generează acest simptom:

— *Tremorul senil* se diferențiază de boala Parkinson prin: caracterul constant, amplitudinea mai redusă și frecvența mai rapidă a tremurăturii; localizarea de regulă la nivelul capului, cu afectarea bărbiei, buzelor și limbii; asociază în mod obișnuit tulburări de demență, iar rigiditatea este de obicei absentă.

— *Tremorul esențial* are frecvent un caracter familial și un ritm mai rapid (7—11 c/sec.); apare mai frecvent la bărbați, este discret în repaus și evident de regulă în mișcare, iar uneori cu caracter net intențional; are o localizare la membrele superioare, cu interesarea uneori și a capului, evoluind timp îndelungat fără să asocieze alte tulburări. Uneori, tremorul esențial poate să precedă cu cîțiva ani apariția tremorului parkinsonian. Există de asemenea familii în care unii suferă de tremor esențial, iar alții de tremor parkinsonian (Critchley, 1949).

— *Tremorul din intoxicația alcoolică* are un ritm neregulat, cu o frecvență mai ridicată, fiind observat obișnuit la nivelul mîinilor, cînd acestea sînt ridicate la orizontală; poate cuprinde, mai rar, și regiunea feței, apărînd în general dimineața, pe nemîncate; sînt prezente frecvent tulburări psihice, fenomene polinevritice și fenomene digestive.

— *Alte forme de tremor* nu ridică probleme deosebite de diagnostic, datorită prezenței manifestărilor clinice caracteristice sau depistării unor factori etiologici: tremorul basedowian, din intoxicația cu mangan, mercur sau cocaină, nevrotic sau isteric; asocierea unor deficite neurologice aparte decît cele parkinsoniene face posibilă diferențierea ușoară a tremurăturii parkinsoniene de cea din paralizia generală progresivă, leziuni ale nucleului roșu sau cerebelului.

Formele bolii Parkinson cu debut prin hipertonie și localizare unilaterală pot preta, uneori, la diagnostic diferențial cu hemiparézesele spastice. Caracterul diferit al spasticității piramidale și modificările reflexelor le diferențiază cu deosebită ușurință.

Hipertoniile parkinsoniene localizate cervical, descrise de Sicard, Guillain și Girot (cit. de Sigwald și Pluvineau, 1954), pot crea dificultăți de diagnostic cu maladia Pott; de obicei, ele constituie, însă, debutul unor forme parțiale ale distoniilor postencefalitice.

Deformările posturale de la nivelul articulațiilor, în special de la mînă, care asociază frecvent și dureri profunde în membre, pot crea impresia de *artrite reumatice*. Aceste deformări au însă modificări radiologice caracteristice, iar cele din boala Parkinson apar în faze avansate, cînd manifestările parkinsoniene sînt deja nete.

b) *Diferențierea între boala Parkinson și celelalte sindroame parkinsoniene*. Această diferențiere se efectuează pe baza datelor etiologice și a particularităților clinice, care vor fi descrise în capitolul următor.

c) *Recunoașterea unor afecțiuni ale sistemului nervos, care pot prezenta simptome parkinsoniene*. Diverse afecțiuni degenerative sau ereditare ale sistemului nervos pot prezenta în evoluția lor manifestări parkinsoniene, aducînd astfel date suplimentare privind localizările leziunilor în boala Parkinson și sindroamele parkinsoniene.

În *atrofia olivo-ponto-cerebeloasă* sînt menționate încă de Dejerine și Thomas (1900) (cit. de Selby, 1968) existența unei hipertonii, bradi-

kinezii și absența mimicii. Manifestări extrapiramidale cu leziuni nigro-palidale sînt găsite de Cezar Ionel (1949) în aceste afecțiuni. Pop și Gruner (1962) descriu un caz ce prezenta clinic o accentuată rigiditate parkinsoniană cu evoluție rapidă, asociată cu fenomene piramidale, ataxie și inegalitate pupilară, iar anatomopatologic — o degenerare olivo-pontocerebeloasă, cu leziuni importante la nivelul substanței negre.

Eredotaxiile spinocerebeloase, de asemenea, pot prezenta fenomene din seria parkinsoniană. Sînt notate în aceeași categorie de afecțiuni *coreea cronică Huntington*, și în special forma ei juvenilă, în care apare o rigiditate în locul hipotoniei, însoțită de bradikinezie și tremurătură de repaus. Josephy (1936) (cit. de Selby, 1968) și Denny-Brown (1962) atrag atenția asupra unor cazuri de coree cronică cu caracter familial, ce prezintă clinic manifestări parkinsoniene evidente, precum și leziuni histopatologice corespunzătoare. În cazurile în care apare un sindrom parkinsonian, la un subiect tînr, trebuie luate în considerare forma juvenilă a coreei cronice sau forma hipertonică din boala Wilson.

Unele *demențe atrofile* aparținînd cadrului bolii Pick sau celui al bolii Alzheimer sînt notate în literatură. Mai recent, Moffie (1961) comunică, la doi frați, apariția unei demențe însoțite de atrofie neurogenă tip Charcot-Marie-Toth, iar Jelgerma (1964) găsește la autopsie modificări în substanța neagră, în cazul unui pacient ce prezenta o demență juvenilă ereditară de tip Alzheimer, parkinsonism și sindrom Klüver-Bucy.

Sindromul Shy-Drager asociază, de regulă, fenomene parkinsoniene altor tulburări neurologice și hipotensiune ortostatică esențială.

Pe aceeași linie pot fi amintite *distonia oculo-facio-cervicală Steele-Richardson-Olszewski* (oftalmoplegia supranucleară progresivă), care uneori este influențată de administrarea L-Dopei, și *boala Fahr* (atrofia strio-palido-dentată). Trebuie avute de asemenea în vedere atrofiile primare palidale (vezi capitolul următor).

O problemă nosologică mai interesantă este ridicată de *complexul parkinsonism-demență*, care a fost observat la populația indigenă Chamorro din Insula Guam. Tabloul clinic constă în asocierea, în proporții variate, a sclerozei laterale amiotrofice cu un tablou parkinsonian cu demență. Debutul bolii este cu mult mai timpuriu decît în scleroza laterală amiotrofică obișnuită, iar primele manifestări clinice constau fie în fenomene piramidale și bulbare, la care ulterior se asociază demența și tulburările extrapiramidale, fie în apariția lor simultană. După Espinoza și colab., (1962), boala are cu siguranță un caracter ereditar, etiologia ei rămînînd încă necunoscută. Boala a fost semnalată ulterior în toate insulele Oceanului Pacific și în Japonia (Kurland și Mudler, 1954). Hirano și colab. (1961) găsesc în 17 cazuri depigmentări celulare în substanța neagră, atrofii palidale și degenerescență a fasciculului piramidal; în plus, apar leziuni în lobul temporal, diencefal, cerebel, nucleul roșu, substanța reticulată, zona nenumită, *locus coeruleus*. Precocitatea debutului, discreția rigidității și a tremorului, rapiditatea evoluției, tulburările asociate și circumstanțele etiologice fac ca această afecțiune să fie considerată ca entitate distinctă de maladia Parkinson.

În toate aceste afecțiuni enumerate mai sus există o trăsătură comună, și anume relația dintre dezvoltarea modificărilor parkinsoniene și

prezența alterărilor degenerative, în primul rând în substanța neagră, fapt care confirmă caracterul cvasispecific al acestor leziuni în sindromul parkinsonian.

5.6.2. SINDROAMELE PARKINSONIENE

5.6.2.1. SINDROMUL PARKINSONIAN POSTENCEFALITIC

Acest sindrom constituie sechela majoră a encefalitei letargice Von Economo, fiind identificat pentru prima dată de Sicard și Paraf (1920), G. Lewy (1925) (cit. de Sigwald și Pluvineau, 1954). Frecvența sa este evaluată la aproximativ 50% din cazurile de encefalită, iar forma care induce cel mai frecvent acest sindrom este cea oculo-letargică. Din totalul sindroamelor parkinsoniene, Dupont (1976) le găsește în 5,1% din cazuri, iar Șerban și colab. (1978) în 28%.

Semiologia parkinsoniană poate apărea în cadrul episodului encefalitic, însă de obicei debutul acesteia se observă după o perioadă de latență de câteva luni; această perioadă poate varia însă între câteva săptămâni și 10 ani.

Modificările anatomopatologice prezintă aspecte comune și aspecte distinctive față de boala Parkinson:

- prezența leziunilor inflamatorii comparabile cu cele din encefalitele acute (infiltrate limfocitare perivasculare);
- prezența leziunilor degenerative (atrofie cu dezintegrare pigmentară) în substanța neagră, *locus coeruleus* și nucleul dorsal al vagului;
- alterări inconstante și mai puțin severe în nucleii de la bază;
- prezența unor leziuni difuze în centrul oval, capsula internă, fasciculele cerebeloase, hipotalamus și regiunea reticulată a trunchiului cerebral, leziuni ce au valoare, fiind observate la pacienți tineri și îndepărtând astfel originea lor senilă.

Simptomatologia sindromului parkinsonian postencefalitic comportă unele particularități. Nu sînt rare cazurile cînd ea apare la pacienți tineri, de obicei în jurul vîrstei de 40 de ani, vîrstă inferioară celei de apariție a bolii Parkinson. Asimetria tulburărilor este evidentă și constantă. Tremorul este mai puțin constant, frecvent de tip mixt (de repaus și de acțiune) și neregulat; „akinezia fără hipertonie“, așa cum a fost descrisă inițial de Lhermitte (1923), poate apărea în primele faze ale instalării sindromului; atitudinea generală în poziție de flexie a capului și trunchiului este mai puțin evidentă ca în boala Parkinson, putînd uneori să fie înlocuită cu o extensie a rahisului.

În afara acestor elemente ale sindromului parkinsonian propriu-zis, sînt frecvent asociate și alte tulburări care trădează difuziunea mai mare a leziunilor. Cele mai caracteristice sînt următoarele:

- crize oculogire, în special în privirea fixată în sus, și accese de blefarospasm;
- paralizia convergenței și a mișcărilor asociate ale globilor oculari de verticalitate și, mai rar, de lateralitate; sînt semnalate, de asemenea, paralizia acomodării și paralizii de oculomotori;

- tulburări ale vigilenței, sub forma acceselor de narcolepsie sau apariția insomniei nocturne ce alternează cu o somnolență diurnă;
- tulburări diskinetice, sub forma astazo-abaziei trepidante, palia-

- liei;
- manifestări distonice ale musculaturii limbii, cefei și trunchiului, avînd un caracter permanent sau survenind în mod paroxistic, în special sub formă de torticolis și protruzii ale limbii, cu torsionarea buzelor și trismus;

- tulburări vegetative evidente și în special sialoree, hipersecreție sebacee, crize de hipersudorație cu senzația de căldură, crize de polipnee paroxistică sau modificări ale tensiunii arteriale; tulburări endocrino-vegetative de tipul diabetului insipid sau sindromului adipozogenital;

- tulburări psihice ce constau în bradipsihie, modificări ale caracterului (agresivitate colerică, nesociabilitate) și episoade delirante cu caracter oniric.

Evoluția, după un debut relativ rapid, este în ansamblu mai lentă decît a bolii Parkinson, cu o supraviețuire în medie de 20 de ani; unele forme, după o perioadă de evolutivitate, se pot stabili și rar sînt semnalate reacutizări tardive ale procesului encefalitic.

În cazuri foarte rare, se notează apariția unor fenomene asemănătoare unui sindrom neurovegetativ „malign” de „paloare și hipertermie”, descris de Reilly în cazul unor complicații ale bolilor infecțioase. Manifestările constau în apariția rapidă (2—3 zile) a unei hipertermii (peste 40°), asociată cu paloare și fenomene de hipotensiune arterială, fără să se deceleze cauzele infecțioase ale hipertermiei; bolnavul devine confuz, dezorientat în timp și spațiu, cu tulburări importante de memorie; neurologic, se notează accentuarea sindromului akineto-hiperton ce determină imobilizarea la pat a bolnavului. Evoluția este destul de rapidă spre exitus (în 5—10 zile). Originea acestor fenomene rămîne încă neclară; se întîlnesc, în general, la persoane în vîrstă, care au urmat un tratament îndelungat cu antiparkinsoniene; acest sindrom a fost semnalat și ca manifestare secundară, foarte rară, după tratamente îndelungate cu neuroleptice. Măsurile ce se impun încă de la primele manifestări (apariția hipertermiei neexplicate de o cauză infecțioasă) constau în întreruperea tratamentului substitutiv antiparkinsonian, cu introducerea unei hidratări, a corectării balanței hidro-electrolitice și adăugarea unei medicații antitermice.

Diagnosticul clinic nu prezintă dificultăți în cazurile în care se poate depista în antecedente existența unui episod encefalitic, iar tabloul clinic se instalează după un interval de timp liber prin semnele clinice particulare amintite. Dificultatea de diagnostic apare în cazurile în care elementul anamnestic lipsește, situație în care factorul hotărîtor pentru diagnostic îl constituie tabloul clinic și vîrsta de apariție a sindromului parkinsonian.

Encefalita epidemică a devenit în ultimii ani foarte rară, fiind considerată de unii ca dispărută; cu toate acestea, se observă în continuare apariția unor sindroame parkinsoniene, care nici prin vîrsta de debut, nici prin simptomatologia clinică nu diferă de sindroamele postencefalitice „clasice” descrise după encefalita epidemică din 1917—1924.

În fața acestei situații, unii consideră, că encefalita letargică nu trebuie considerată ca dispărută, ci că ea ar fi prezentă în forme atipice, abortive, neobservate în multe situații sau etichetate diferit — ca „stări gripale“.

Alții, avînd în vedere descrierea în ultimii ani a unor sindroame parkinsoniene după diverse encefalite virale, atribuie acestor afecțiuni prezența sindroamelor parkinsoniene. Astfel, sînt notate manifestări parkinsoniene consecutive febrei tifoide (Gennes și colab., 1936), poliomielitei (Alajouanine și colab., 1939), diverselor encefalite (Meyer, 1943; Pruskauer-Apostol și colab., 1977) encefalitei Coksackie (Walter, 1960) sau encefalitei japoneze tip B (Alvord, 1971); trebuie însă reținut faptul că acestea sînt foarte rare și, de obicei, se remit odată cu procesul virotic.

Strokina și colab. (1976) descrie encefalitele epidemice din regiunea Vladivostok, caracterizate prin predominanța tulburărilor vestibulare, în faza acută și a hiperkineziilor, în perioadele cronice. Bojinov (1978) studiază 4 cazuri de encefalită acută însoțită de sindrom parkinsonian, la care găsește necroze inflamatorii acute simetrice în *locus niger*.

În cadrul sindroamelor parkinsoniene postinfecțioase poate fi reținută și *striatita sifilitică*, descrisă amănunțit de Lhermitte și Cornil (1921). Ea asociază elementelor parkinsoniene tulburări moderate pseudobulbare și prezența reacțiilor serologice pozitive în sînge și lichidul cefalorahidian. Anatomic, se constată leziuni degenerative, vasculare și inflamatorii, asemănătoare celor din luesul nervos, în nucleii striati, corpul Luys și substanța neagră. Este notată, de asemenea, coexistența fenomenelor de lues nervos (paralizie generală progresivă sau tabes) cu boala Parkinson, asociere care nu demonstrează originea sifilitică a bolii Parkinson.

5.6.2.2. SINDROAME PARKINSONIENE INDUSE MEDICAMENTOS

Introducerea, după 1952, a produselor neuroleptice în tratamentul hipertensiunii arteriale, în special în terapeuțica psihiatrică, a determinat apariția unor tulburări secundare motorii, manifestate cel mai frecvent, printr-un complex simptomatic parkinsonian. Frecvența acestor sindroame este apreciată de Broussolle (1963) la 4%, iar de Dupont (1976) la 6,1% din totalul sindroamelor parkinsoniene.

Substanțele neuroleptice care induc aceste sindroame aparțin la 3 grupe chimice principale: a) fenotiazinele, al căror prototip este Clorpromazina (descoperită în 1952); b) produsele rezepinice de tipul rezepinei (1954); c) butirfenonele de tipul Haloperidolului (1957). Definiția de substanțe neuroleptice, așa cum a fost formulată în 1957 de Delay și Deniker, trebuie să întrunească următoarele proprietăți comune: valoare terapeuțică eficientă în stările de agitație și excitabilitate, precum și în stări psihotice acute sau cronice; capacitatea de a induce o apatie psihomotorie particulară, sindroame extrapiramidale și diencefalice; acțiunea lor primară asupra unor formațiuni subcorticale.

Simptomatologie. Primele manifestări secundare au fost observate după aplicarea clorpromazinei, sub formă de apatie psihomotorie, akinezie și tulburări vegetative importante (Steck, 1954); tulburările hiperkinetice și manifestările asemănătoare isteriei sînt notate după introducerea de noi produse fenotiazin-piperazinice (Delay, 1957), iar în cazul haloperidolului sînt relevate mișcările involuntare și fenomenele disestezice (Divry și Bobom, 1959 — cit. de Delay, 1968).

Fenomenele secundare neuroleptice îmbracă frecvent un tablou clinic asemănător sindromului parkinsonian postencefalitic și sînt de obicei reversibile; depind direct de utilizarea preparatului și dispar odată cu suspendarea acestuia; în unele situații, apar sindroame durabile cu semne clinice destul de severe. Cunoașterea acestor sindroame este necesară pentru a le putea preveni în evoluția lor și a le trata corect.

Sindroamele extrapiramidale induse prin neuroleptice cuprind, după Delay și Deniker (1968), următoarele manifestări:

a) *Bradikinezia și akinezia* sînt considerate ca semnele cele mai caracteristice; akinezia neînsoțită de hipertonie, asemănătoare formei descrise de Lhermitte în encefalita epidemică și considerată o tulburare foarte rară, devine în sindroamele neuroleptice un semn comun; sînt notate de asemenea tendințe la atitudini cvasicatatonice ce se observă de regulă la schizofrenici; tulburările de scris și în special miografia sînt evocatoare, după Haas și Janssen (1965), și considerate ca un indicator valoros al fenomenelor secundare neuroleptice.

b) *Rigiditatea parkinsoniană* se instalează de regulă după o perioadă de timp în care persistă doar fenomene de akinezie și somnolență; acest interval variază în funcție de natura și doza preparatului, precum și de reactivitatea individuală; primele manifestări sînt exprimate prin exagerarea contracției miotatice la tendoanele mușchilor bicipitali, apariția hipertoniilor unilaterale, cu generalizare ulterioară; nu în puține cazuri este notată asocierea hipertoniilor cu simptome persistente de akinezie, asemănătoare celor din sindromul akinetic-hipertonic întîlnit în parkinsonismul postencefalitic sau în parkinsonismele familiale descrise de Marinescu și Drăgănescu (1929).

c) *Hiperkineziile* pot să îmbrace aspecte tranzitorii sau să constituie semne de lungă durată sau permanente.

Hiperkineziile tranzitorii îmbracă caracterul manifestărilor „excitomotorii” descrise de Marie și Levy în sindroamele postencefalitice, apărînd la 2—3 zile de la începutul tratamentului cu fenotiazină, piperazine sau haloperidol. Tremurătura apare la extremități, cu ritm și amplitudine neregulate. Uneori, se intercalează cu mișcări de tresărire sau contracții mioclonice, fenomene ce nu au corespondent electroencefalografic. Frecvent, diskineziile apar la față sub formă de crize oculogire, accese de blefarospasm, mișcări bizare buco-linguale, torticolis sau retrocolis spasmodic; cînd se localizează la musculatura trunchiului și asociază fenomene de rigiditate, pot îmbrăca aspectul crizelor opistotonice sau de anteflexie forțată a capului și trunchiului (emprostotonus). Uneori, se observă manifestări asemănătoare celor din isterie, cu grimase, mișcări bizare de contorsionare, fiind foarte sensibile la sugestie; Delay și Deniker (1968) descriu chiar prezența unor manifestări asemănătoare „marii crize isterice” descrise de Charcot, cu episoade de distensie abdominală

(„gros ventre — pseudocyesis“) ce sînt determinate de contracția diafragmului. Hiperkineziile, prin apariția lor capricioasă și tranzitorie, pot fi confundate cu manifestările nevrotice sau de isterie pură. Dependența lor de terapia neuroleptică, prezența modificărilor de tonus și a reflexelor de postură, cu caracter asimetric, și uneori prezența semnului Babinski oferă posibilitatea de a le încadra în fenomene extrapiramidale medicamentoase.

Hiperkineziile de durată lungă sau permanente se manifestă de obicei, printr-un tremor al extremităților, cu o amplitudine mare a secuselor și un ritm mai scăzut decît al tremorului parkinsonian; fenomenele de akatisie, tahikinezie sau de „picioare neliniștite“ apar de obicei după utilizarea tioproperazinei și haloperidolului. Fenomenele hiperkinetice sînt însoțite de tulburări de sensibilitate sub formă de disestezii.

d) *Modificările* ce apar la *nivelul feței* constituie particularitatea esențială a fenomenelor secundare extrapiramidale, putînd constitui, uneori, chiar singurele manifestări; după Delay și colab. (1960), ele precedă celelalte fenomene neurologice și debutează prin exagerarea reflexelor nazo-palpebral, acustico-palpebral și palmo-mentonier; hipomimia are o evoluție progresivă, cu interesarea succesivă a regiunilor orbiculare, periorale, frontale, a unei hemifete, pentru ca ulterior să se generalizeze. La acestea se adaugă hiperkineziile descrise anterior.

O complicație serioasă ce se observă după mai mulți ani, ca urmare a tratamentului cu doze mari de fenotiazine, o constituie apariția unei pigmentații de culoarea bronzului sau albastră-cenușie a extremității cefalice, cu depuneri de pigment melanic în retină, cornee și medie. Cercetările actuale caută să elucideze unele premise deja cunoscute, și anume legătura între metabolismul melaninei și al unor amine biologice, care au legătură cu activitatea neuronală.

e) *Tulburările de somn*, și în special hipersomniile, sînt notate ca manifestări comune și se caracterizează, ca și cele din formele letargice ale encefalitei epidemice, prin reversibilitatea lor, bolnavul putînd fi trezit la stimuli obișnuiți, însă reintrînd din nou în starea de somn; insomnia este înțilnită, de regulă, asociată semnelor hiperkinetice.

f) Mai rar notate, însă prezente încă din fazele inițiale, sînt *tulburările vegetative* ce apar sub formă de modificări tensionale, cu tendința la hipotensiune ortostatică, sialoree, hipersecreție seboreică, însoțite uneori de tulburări endocrine, ce apar sub formă de obezitate, galactoree sau dismenoree.

g) *Tulburările psihice* pot de asemenea însoți manifestările neurologice descrise mai sus; ele sînt independente de starea mentală a bolnavului, fiind induse de doze mari de neuroleptice „incisive“ (tioproperazina, fenotiazina-piperazina). În tabelul XVII se prezintă paralelismul dintre tulburările neurologice și psihice secundare provocate de droguri neuroleptice (după Delay și Deniker, 1968).

Frecvența și, mai ales, gravitatea sindroamelor neuroleptice depind de mai mulți factori:

— reactivitatea individuală a pacientului, bolnavii cu tare organice prezentînd o sensibilitate mai accentuată;

— sexul mai afectat, după Ayd (1960), este cel feminin (47,8% din pacienții cu fenomene secundare erau femei și numai 29,6% erau

Sindrom neurologic	Sindrom mental
Sindrom neurovegetativ Stări de akinezie, fără hipertonie	Stări de somnolență Stări de indiferență, cu diminuarea afec- tivității (tendință la catalepsie) sau stări de astenie
Paroxisme de hiperkinezie („crize excitomotorii“)	Sindrom de hipersugestibilitate, cu anxie- tate, insomnie etc.
Sindrom akinetic-hiperton	Tendințe depresive, cu posibilități de eu- forie la oprirea medicației
Sindrom hiperkinetic durabil (akatisie, tahikinezie, sindrom hiperkinetic-hi- perton)	Insomnie; excitabilitate; agitație

bărbați); analizând frecvența diverselor sindroame, după vîrstă, același autor notează că diskineziile sînt observate de regulă la o vîrstă mai tînră (5—45 de ani), akatisia este comună vîrstei între 12 și 65 de ani, iar sindroamele parkinsoniene apar la orice vîrstă, avînd o netă inci-
dență după 60 de ani;

— dozajul și durata tratamentului sînt considerate diferit de di-
verși autori: Steck (1954) apreciază că acești factori sînt elemente de-
terminante în inducerea fenomenelor secundare extrapiramidale; Fray-
man (1956) arată că parkinsonismul clorpromazinic apare ca urmare a
acțiunii toxice asupra ficatului, fenomenele secundare ivindu-se în ge-
neral în mai puțin de 30 de zile, la o doză mai mică de 10 g.

— Delay și Deniker (1968) consideră că factorul principal în apa-
riția și tipul fenomenelor secundare este dat de natura drogului și pre-
zintă următoarea clasificare sinoptică a diverselor preparate și a tipului
fenomenelor secundare induse:

a) *Fenotiazinele* pot fi clasificate în 3 grupe, în funcție de natura
catenei laterale ce se adaugă nucleului fenotiazinic:

— clorpromazina (catenă alifatică) și compușii asemănători (ace-
promazina și levomepromazina): induc pe primul plan fenomene vege-
tative și mai puțin extrapiramidale;

— proclorperazina (catenă piperazinică) cuprinde compuși ca per-
fenazina, thioproperazina, trifluoperazina: provoacă fenomene extrapira-
midale mai importante decît cele vegetative;

— tioridazina (catenă piperidinică), cu produșii similari, ca prope-
riciazina: determină moderate fenomene extrapiramidale, în lipsa feno-
menelor vegetative.

b) Rezerpina și compușii similari produc hipotensiune, cu manifes-
tări extrapiramidale de tipul akatisiei.

c) Butirfenonele, cu produsul prototip Haloperidolul, determină
manifestări evidente extrapiramidale, în mod special sub forma diver-
selor hiperkinezii, în lipsa sau prezența moderată a tulburărilor vege-
tative.

O particularitate a acestor sindroame neurologice este *persistența
lor sau apariția lor după întreruperea medicației neuroleptice*. Ele se
manifestă, în general, sub formă de sindroame hiperkinetice și coreice,
putîndu-se individualiza 3 tipuri mai des întîlnite: hiperkinezii buco-

linguale (Sigwald și colab., 1959), deskinezii ale trunchiului, ondulatorii, ce imită dansurile orientale („dansul abdomenului” — Uhrbraud și Taurbye, 1960), sau mișcări coreice (Degwitz și Luxemburger, 1965). Fenomenele sînt notate la bolnavi în vîrstă, care au urmat tratamente îndelungate cu neuroleptice de tipul clorpromazinei și al compușilor fenotiazină-piperazină.

Durata manifestărilor secundare este variabilă, putînd dispărea după cîteva săptămîni sau luni ori după reluarea tratamentului cu neuroleptice. În cazurile cînd apar după întreruperea neurolepticelor, se indică drept conduită terapeutică reintroducerea unor preparate sedative (Levomepromazină, Clordelazin), asociate cu antiparkinsoniene tip anticolinergice, vitamine din grupul B și, uneori, corticosteroizi.

Cea mai severă complicație a chimioterapiei cu neuroleptice o alcătuiește *sindromul „malign”* de „*paloare și hipertermie*”, descris inițial de Reilly (vezi „Parkinsonismul postencefalitic”).

Tratamentul manifestărilor extrapiramidale neuroleptice este diferit în funcție de aspectul clinic al acestor fenomene:

— *diskineziile*, ce apar frecvent sub formă de crize în perioadele inițiale ale tratamentelor cu neuroleptice, pot fi influențate de următoarele produse ce trebuie asociate în diverse modalități: Diazepam, anticolinergice de tip Romergan, Akineton sau Romparkin; eficiența lor este crescută în administrare parenterală;

— *sindromul akinetic*, acompaniat de regulă de apatie sau inerție, este destul de greu influențat medicamentos. Se recomandă anticolinergice (Romparkin), amfetamine (benzedrină sau Centedrin) sau imipramină (Antideprin);

— *sindromul parkinsonian* are ca medicație electivă anticolinergicele (Romparkin, Akineton, Cogentin, Clorfenoxamină, Romergan); încercările de a administra levodopa izolat sau în combinație cu dopa-decarboxilază, ca și amantadina s-au dovedit ineficiente (Rego, 1971);

— *akatisia și tahikinezia*, însoțite în mod curent de parestezii la membrele inferioare și insomnie, răspund la tratamentul cu tranchilizante de tipul Diazepam, Tioridazin, Romtiazină, asociate cu un hipnotic (amital sodic);

— *fenomenele vegetative* au ca manifestare importantă hipotensiunea, care poate fi influențată de efedrină, Mincortid și Effortil.

Datele de fiziopatologie și anatomie patologică, observate pe om, relevă discrepanța existentă între bogăția simptomatologiei clinice și modestia sau lipsa totală a modificărilor anatomice. Doar Roisin și colab. (1961) și Dabrowska (1978) menționează unele modificări nespecifice la nivelul ganglionilor bazali și al hipotalamusului. Cercetările de electroencefalografie converg spre această ipoteză, relevînd modificări ale structurilor profunde (Terzian, 1956; Doussinet și colab., 1956). În fine, manifestările clinice, prin tabloul extrapiramidal și în special parkinsonian, fac posibilă deducția logică, că aceste manifestări ar fi determinate de acțiunea selectivă a neurolepticelor asupra formațiunilor striate, diencefalice și mezencefalice. Datele experimentale, prin posibilitatea administrării unor doze crescute, au completat unele ipoteze. Prin metode autoradiografice Waze și colab. (1956) au arătat că administrarea cronică a clorpromazinei și rezerpinei (marcate cu S^{33} și, respectiv, cu C^{14}) arată

o localizare electivă a acestora în hipotalamus. Cercetările anatomice au relevat că în cazul administrării rezerpinei și clorpromazinei se obțin modificări în nucleii striati; pentru prima substanță, se remarcă, în plus, modificări și în diencefal, iar pentru a doua, și în mezencefal. Modificările constau în mărirea în volum a nucleilor, care devin hipertrofiați. Cercetările histochimice au relevat că adenzin-trifosfatul (ATP) este capabil să protejeze celulele cerebrale împotriva perturbărilor cauzate de neuroleptice.

Inducerea de către neuroleptice a akineziei a determinat aplicarea acestor produse în variate sindroame hiperkinetice: coreea cronică și acută, „boala ticurilor” și, uneori, în blefarospasm, în spasmul de torsiune sau mișcările atetozice.

5.6.2.3. SINDROAME PARKINSONIENE TOXICE

a) **Sindromul parkinsonian oxicarbonic** constituie tipul cel mai frecvent întâlnit al manifestărilor extrapiramidale toxice, fiind studiat inițial de Ruge și Vogt, Grinker (cit. de Sigwald și Pluvineau, 1954), iar mai recent de Lapresle și Fardeau (1967).

Apare de obicei după intoxicația acută cu oxid de carbon, în cadrul tentativelor de suicid. După o fază acută de comă, sindromul parkinsonian se instalează în unele situații treptat, iar alteori prin prezența unui interval liber de 8—20 de zile lipsit de deficite neuropsihice. Atrage atenția în mod deosebit rapiditatea de instalare a modificărilor clinice ce apar în câteva zile și în care predomină rigiditatea parkinsoniană și akinezia; tremorul, în general, îmbracă un aspect moderat și atipic prin prezența unor secuse ample și prin apariția lor în mișcare sau în menținerea unei atitudini. Fenomenele parkinsoniene se însoțesc de alte semne neurologice: mișcări involuntare de tip coreic, atetozic, leziuni ale nervilor optici, cu prezența uneori a unei cecități totale și hipoacuzie; fenomenele piramidale sînt uneori destul de nete, sub formă de mono- sau hemiplegii. Tulburările psihice sînt constante și severe, alcătuite din dezorientare completă, amnezie și deficit intelectual, însoțite de tulburări sfincteriene, care aduc bolnavul în câteva săptămîni în stare gataasă.

Există forme mai puțin grave, în care coma este mai scurtă, iar sindromul parkinsonian sechelar se manifestă prin fenomene moderate akineto-hipertone.

Modificările anatomice sînt nete și caracteristice: focare necrotico-hemoragice întinse în nucleul palid bilateral, leziuni celulare în cortexul cerebral și focare de demielinizare diseminate în substanța albă subcorticală; substanța neagră este frecvent intactă sau moderat afectată. Se notează frecvent leziuni ale pereților vasculari, sub formă de scleroză. Tabloul anatomopatologic diferențiază sindromul parkinsonian oxicarbonic de cel manganic și boala Parkinson.

b) **Sindromul parkinsonian manganic** este provocat de intoxicațiile acute sau cronice cu mangan și sărurile acestuia, fiind întâlnit de regulă la mineri sau muncitori din industria unde se lucrează cu asemenea substanțe. Descriș pentru prima dată de Edsall și Drinker (1919), este studiat ulterior de Grunstein și Popowe (1929), Canavan și colab. (1934).

Tulburările clinice apar, în general, după aproximativ un an de la intrarea în contact cu substanța toxică, cu modificări de vorbire, care

devine lentă, monotonă și dizartrică, sau tulburări în mers determinate de instalarea hipertoniiei sau apariția retropulsiilor.

În perioada de stare, manifestările clinice comportă: amimie cu aki-nezie și pierderea automatismelor, o hipertonie care determină o atitu-dine în flexie, ca în boala Parkinson sau una similară celei din boala Wilson, cu ris spasmodic fixat, tremurături minime și frecvente sau cu secuse ample ce apar la sfârșitul gestului sau în atitudinile voliționale.

Tulburările vegetative apar în special, sub formă de hipersudorații și sialoree sau hipercrinie sebacee. La examenul neurologic se constată fenomene piramidale, nevrite senzitive, de regulă la membrele inferioare, tulburări sexuale și amiotrofii musculare. O regresie a personalității, în sensul pueril sau nevrotic, și o torpoare intelectuală completează tabloul clinic.

Anatomopatologic, Canavan și colab. (1934), Penchew și colab. (1963) descriu leziuni în nucleul palid, o micșorare în greutate a creierului și lărgirea ventriculilor laterali, cu crușarea substanței negre. Prezența man-ganului în urină constituie un element de confirmare a diagnosticului, cu observația că analiza trebuie efectuată la 1—2 zile după încetarea con-tactului cu manganul. Schimbarea locului de muncă este obligatorie și, efectuată în perioadele inițiale ale bolii, poate duce la ameliorări parțiale. Încercările de tratament cu substanțe chelatoare s-au dovedit ineficiente.

c) **Sindromul parkinsonian după intoxicație cu cianuri** de sodiu, po-tasiu sau acid cianhidric este extrem de rar, în literatură după Schwab și England fiind menționate doar 3 cazuri (Buzzo și Guerra, 1930; Wicke, 1935; Schwab și England, 1968). Tabloul clinic se instalează după câteva luni prin fenomene parkinsoniene: facies amimic, rigiditate plastică, mers cu pași mici și lipsa mișcărilor de automatism la membre, bradikinezie și tremor static. Din cazurile comunicate, doar unul apare clinic mai con-vingător, iar datele anatomopatologice lipsesc în toate cazurile.

5.6.2.4. ETIOLOGIA VASCULARĂ A SINDROAMELOR PARKINSONIENE

Etiologia vasculară a unor sindroame parkinsoniene, recunoscută una-nim pînă la jumătatea acestui secol, este în prezent contestată de mulți autori.

Lhermitte și Cornil (1921) constată existența unui focar necrotic simetric, localizat în nucleii palizi, focar care nu diferă cu nimic de ramo-lismențele obișnuite și care se însoțește de leziuni lacunare frecvente în putamen, capsula internă și claustrum. Date asemănătoare sînt mențio-nate de Lotmar și K. von Santhe (cit. de Sigwald și Pluvinae, 1954).

Critchley (1929) descrie, într-un studiu, tabloul clinic al sindromului de parkinsonism aterosclerotic, entitate care este recunoscută ulterior de Denny-Brown (1962) și Brain (1962). Critchley menționează caracte-risticile clinice ale acestui sindrom: apariția la pacienți cu ateroscleroză și hipertensiune arterială la o vîrstă de peste 60—70 de ani; instalarea relativ lentă a unei simptomatologii parkinsoniene, cu excepția tremorului, care este inconstant și atipic; rigiditatea predomină la membrele infe-rioare și asociază de regulă o scădere globală și progresivă a capacității

intelectuale, are o evoluție rapidă, în câțiva ani decesul apărind prin accidente vasculare cerebrale sau cardiace.

Studiul critic al documentelor anatomice, în cazul acestor sindroame, nu a permis afirmarea unei dependențe a sindromului parkinsonian de leziunile aterosclerotice, fapt care a determinat ca în ultimii ani mulți cercetători să nu împărtășească ideea existenței unui sindrom parkinsonian aterosclerotic (Meyer și Magee, 1964; Eadie și Sutherland, 1964; Schwab și England, 1968). Ellswort C. Alvord (1971) propune abandonarea termenului de parkinsonism aterosclerotic, care, din lipsa unei precizii în diagnostic și a unor date anatomice convingătoare, a creat multe confuzii. Argumentele care stau la baza negării acestui sindrom ar fi următoarele: incidența mai redusă a sindroamelor parkinsoniene, decât a accidentelor vasculare cerebrale la bolnavi de aceeași vîrstă cu ateroscleroză și hipertensiune; în boala Parkinson și celelalte sindroame parkinsoniene apare o leziune selectivă pe anumite tipuri de celule și formațiuni cerebrale, în timp ce în afecțiunile vasculare cerebrale leziunile sînt difuze și cu alterări egale pe diverse tipuri de celule; tipul degenerescențelor atrofice primare în boala Parkinson diferă de cele secundare din boala vasculară cerebrală; în fine, ateroscleroza cerebrală asociază, în mod obișnuit, alterări ale pereților vasculari, în așa-zisul parkinsonism aterosclerotic.

Ținînd cont de aceste date, în prezent se consideră că relația dintre factorul vascular și sindromul parkinsonian apare sub următoarele două ipostaze: a) asociere fortuită a leziunilor vasculare unor sindroame parkinsoniene; b) apariția unor semne parkinsoniene în cadrul sindroamelor de lacunarism cerebral (Schmidt, 1972; Martînov, 1977).

O posibilă excepție poate fi acordată modificărilor din „*état criblé*“, descrisă de C. și O. Vogt (1920) (cit. de Alvord, 1971), care constă în dilatații lacunare mici ale spațiilor perivascularare în nucleii caudat și palid, modificare denumită inițial „*status desintegrationes*“. Substanța neagră este inconstant și redus interesată (Hassler, 1938). C. și O. Vogt considerau această modificare ca substratul anatomic al bolii Parkinson. Vasele din centrul acestor dilatări sînt însă nemodificate, iar patogenia acestui tablou rămîne necunoscută; se pare că ea nu poate fi încadrată în „starea lacunară aterosclerotică“; Alvord (1955) consideră că dacă există forme „extranigrare“ de parkinsonism, „*état criblé*“ ar putea fi considerată ca cel mai tipic caz cu interesare striată.

5.6.2.5. ETIOLOGIA TRAUMATICĂ A SINDROAMELOR PARKINSONIENE

O problemă viu dezbătută în literatură a fost legată de rolul factorului traumatic în determinismul bolii Parkinson și al sindroamelor parkinsoniene.

Lucrările lui K. Mendel (1911), Hodgson (1937), Faure-Beaulieu și Feld (1938) (cit. de Sigwald și Pluvineau, 1954) semnaleză apariția primelor semne parkinsoniene la locul aplicării unui traumatism periferic, de regulă membrul superior sau inferior; unii dintre aceștia încearcă chiar a atribui acestui traumatism periferic originea bolii Parkinson. Charcot (1877) (cit. de Schwab și England, 1968) atribuie aceste manifestări periferice unei nevrite extenso-progresive. Grimberg (1934), analizînd totali-

tatea cazurilor existente în literatură pînă la acea dată, exclude posibilitatea traumatismului periferic ca factor etiologic al bolii Parkinson, considerînd manifestările clinice ca ceva propriu acestei afecțiuni.

Alte lucrări atribuie leziunilor cerebrale consecutive traumatismelor craniene un rol decisiv în geneza bolii Parkinson (Deschamps, 1886) (cit. de Schwab și England, 1968) (Meyer, 1926; Lotmar, 1926; Paulian) (cit. de Sigwald și Pluvinage, 1954). Într-o valoroasă lucrare, Crouzon (1929) evidențiază următoarele criterii ca fiind necesare pentru a admite natura traumatică a afecțiunii: traumatismul să fie suficient de violent pentru a produce leziuni cerebrale; existența unui interval nici prea scurt, nici prea lung între traumatism și apariția parkinsonismului; prezența unei simptomatologii neurologice progresive.

În prezent, majoritatea autorilor consideră, de acord cu Roussy și Lhermitte, că traumatismul poate constitui un accident revelator al unei leziuni rămase latente pînă atunci sau că acesta ar putea precipita evoluția unei boli Parkinson fruste. Alții notează transformarea bruscă a unui Parkinson discret într-unul evident sub influența unui traumatism, iar Guillaîn precizează că traumatismele craniene pot realiza sindroame post-traumatice parkinsoniene, însă nu o boală Parkinson.

Schwab și England (1968), analizînd cele 200 de cazuri de boală Parkinson existente în literatură, afirmă că doar la 20% dintre ele ar fi posibilă o etiologie traumatică, în majoritatea situațiilor fiind vorba de o agravare a unei boli Parkinson incipiente, deja existente. Ca argumente în favoarea acestei aserțiuni aduc faptul că vîrsta medie de debut a fost între 60 și 65 de ani (vîrstă corespunzătoare parkinsonului), nici unul dintre cazuri nefiind mai tînăr de 40 de ani; în al doilea rînd, faptul că sechelele după traumatismele cranio-cerebrale întîlnite în timpul celor două războaie mondiale au îmbrăcat foarte rar aspectul unor sindroame parkinsoniene.

Cele de mai sus atrag atenția asupra prudenței care este necesară în etichetarea sindroamelor parkinsoniene ca „posttraumatice”, precum și asupra distincției care trebuie făcută între o boală Parkinson relevată de un traumatism și encefalopatiile posttraumatice, care pot include în simptomatologia lor și semne parkinsoniene.

O atenție crescută, în ultimii ani, a fost acordată *encefalopatiei traumatice a boxerilor*. Studiul documentat al lui La Cava (1949) arată frecvența acestor manifestări într-o proporție de 5—25% din numărul boxerilor profesioniști, de regulă de categorie grea și semigrea; debutul clinic apare tardiv, după cca 5 ani de la întreruperea activității sportive, prin tulburări psihice (irascibilitate, agresivitate, depresie, tulburări de memorie, halucinații etc.), care asociază paralel unele fenomene parkinsoniene (facies amimic, bradikinezie, contractură plastică, în special la membrele inferioare) și alte semne neurologice (semne piramidale, disartrie, crize comițiale de tip temporal).

5.6.2.6. SINDROMUL PARKINSONIAN TUMORAL

Sindromul este întîlnit destul de rar, Schwab și England (1968) reușind să adune din datele de literatură, între anii 1900 și 1965, doar 26 de lucrări pe această temă.

Manifestările parkinsoniene sînt întîlnite atît în localizarea tumorilor la nivelul formațiunilor „specifice” extrapiramidale, cît și în alte localizări; ultimele induc aceste semne prin fenomene de vecinătate sau compresiune asupra formațiunilor extrapiramidale din regiunea superioară a trunchiului cerebral. O mărturie a dependenței tulburărilor parkinsoniene de procesele tumorale o oferă retrocedarea sau dispariția simptomatologiei după înlăturarea tumorii.

Prima referință din literatură aparține lui Blocq și Marinescu (1893) (cit. de Schwab și England, 1968), care raportează un sindrom tipic de hemiparkinson la un bolnav care prezenta un tuberculom în substanța neagră opusă; cazul demonstrează importanța leziunilor substanței negre în producerea tabloului clinic complet de Parkinson.

În tumorile nucleilor bazali, semnele parkinsoniene sînt mai reduse, comparativ cu manifestările neparkinsoniene, Arseni și colab. (1977) afirmînd pe bună dreptate că semnele extrapiramidale nu sînt patognomonice pentru localizarea tumorilor la acest nivel.

Tumorile frontale pot antrena, de asemenea, manifestări extrapiramidale (Hoffmann Wohllwill, 1922; Hunt și Lisa, 1927; Moersch, 1928). Margulis (1953) arată că fenomenele extrapiramidale în aceste localizări se datorează compresiunii exercitate la nivelul trunchiului cerebral; alte localizări, ca meningioamele olfactive (Arseni, 1958) sau cele parasagitale (Nicholson și Turner, 1946), explică simptomatologia parkinsoniană, probabil prin aceleași mecanisme.

Van Bogaert (1928) notează fenomene extrapiramidale în tumorile regiunii selare, Poppen și colab. (1953) și Yenermen și colab. (1958) în cele ale ventriculului III; Arseni (1958) în cele ale ventriculilor laterali, iar Ethelberg (1950), în cele ale corpului calos; localizările sus-menționate au la bază, probabil, comprimarea prin vecinătate a nucleilor striati.

Tremurătura parkinsoniană întîlnită în tumorile lobului temporal ar fi determinată, după Arseni și colab. (1958), de compresiunea arterei co-roidiene anterioare. După înlăturarea tumorii și decompresia arterei, dispăre și tremorul.

5.6.3. ATROFIILE PRIMARE PALIDALE

Atrofiile primare palidale constituie afecțiuni cu caracter complex, ce realizează uneori tablouri anatomoclinice bine individualizate, însă cel mai frecvent forme de trecere în care găsim manifestări intricate. În funcție de extinderea leziunilor, Jellinger (1968) și Escourolle și colab. (1971) rețin următoarele forme anatomoclinice mai importante:

— *Atrofia pură pallidală* (Van Bogaert, 1946; Jellinger, 1962), caracterizată prin atrofii bilaterale simetrice ale palidului, cu respectarea celorlalte formațiuni extrapiramidale. Afecțiunea debutează de regulă la vîrsta adolescenței, are un caracter familial și o evoluție progresivă. Se traduce clinic prin apariția unei rigidități, spasme de torsione axiale ale capului, trunchiului și membrilor, cu picior ecvin bilateral; hiperkineziile feței și limbii, mișcări involuntare de tip coreoatetozic, cu componente balice, completează în cîțiva ani tabloul clinic.

— *Atrofia palido-luysiană* asociază de regulă degenerescenței primare palido-luysiene interesarea și/sau a neostriatului și substanței negre.

Afecțiunea realizează tabloul clinic al parkinsonului juvenil (paralizia agitantă juvenilă; atrofia progresivă a globului palid), descris de R. Hunt (1917) (cit. de Escourolle, 1971), Van Bogaert (1930), Jellinger (1968). Boala poate apărea sporadic, însă cel mai frecvent îmbracă un caracter ereditar, debutând în a doua copilărie. Clinic, se manifestă printr-un sindrom parkinsonian, în care predomină rigiditatea (Allen, 1977), care poate asocia fenomene de torticollis spasmodic (Van Bogaert, 1946), distonie de torsione (Jellinger, 1962), mișcări coreoatetozice (Neuman, 1959) sau fenomene piramidale (Davison, 1954).

— *Atrofia strio-nigrală*, descrisă de Adams și colab. (1961, 1964) se caracterizează anatomopatologic prin leziuni severe în substanța neagră și neostriat (putamen și caudat), însoțite de modificări mai moderate în nucleul palid și partea laterală a corpului Luys. În unele cazuri s-au găsit leziuni importante cuprinzând și alte regiuni: hipotalamusul anterior, talamusul, nucleul roșu, oliva bulbată, pedunculii cerebeloși și nucleul dințat. Clinic, bolnavii au fost etichetați ca sindroame parkinsoniene. Autorii sugerează că la baza afecțiunii ar fi o degenerescență striato-nigrală și că aceasta trebuie avută în vedere în toate cazurile în care tabloul sindromului parkinsonian asociază elemente cerebeloase, ataxice, mișcări coreoatetozice, distonice și piramidale.

5.6.4. TRATAMENTUL BOLII PARKINSON ȘI AL SINDROAMELOR PARKINSONIENE

Descoperirea sindroamelor parkinsoniene medicamentoase a deschis calea unor cercetări fructuoase în domeniul patogeniei și tratamentului bolii Parkinson. Din momentul în care a fost posibilă realizarea, sub influența unui produs chimic sintetic (rezerpină, butirofenone, fenotiazine), a unui tablou clinic superpozabil celui din boala Parkinson, tablou ce retrocedează în mod complet la oprirea medicamentului care l-a provocat, s-au putut trage două concluzii importante: în primul rând, că boala Parkinson constituie în unele situații, dacă nu în totalitatea acestora, expresia unei anomalii funcționale biochimice a anumitor regiuni din sistemul nervos central și, în al doilea rând, faptul că precizarea acestor anomalii va permite stabilirea bazelor unei terapeutici raționale și eficace a acestei maladii. Aceste speranțe au fost confirmate din plin.

Numeroase lucrări converg în prezent a susține ca mecanism patogen în parkinsonism și sindroamele parkinsoniene un deficit al sistemului dopaminergic nigro-striatal și o predominanță secundară a sistemului colinergic (fig. 175).

Acest mecanism oferă o explicație a modalităților de acțiune a diverselor tratamente și a locului lor de impact. Anticolinergicele și chirurgia stereotaxică intervin pe sistemul strio-palido-talamic, întrerupând excelsul colinergic, în timp ce tratamentul cu levodopa, sporind dopamina, restabilește controlul substanței negre asupra neostriatului.

În prezent dispunem în tratamentul bolii Parkinson și al sindroamelor parkinsoniene de o terapie medicamentoasă și de una chirurgicală.

gicală¹. Aceste tipuri de tratament se completează reciproc, fără a se substitui unul celuilalt.

Terapeutica medicamentoasă utilizează în prezent patru tipuri de medicamente: anticolinergicele, amantadina, levodopa și produse agoniste dopaminergice.

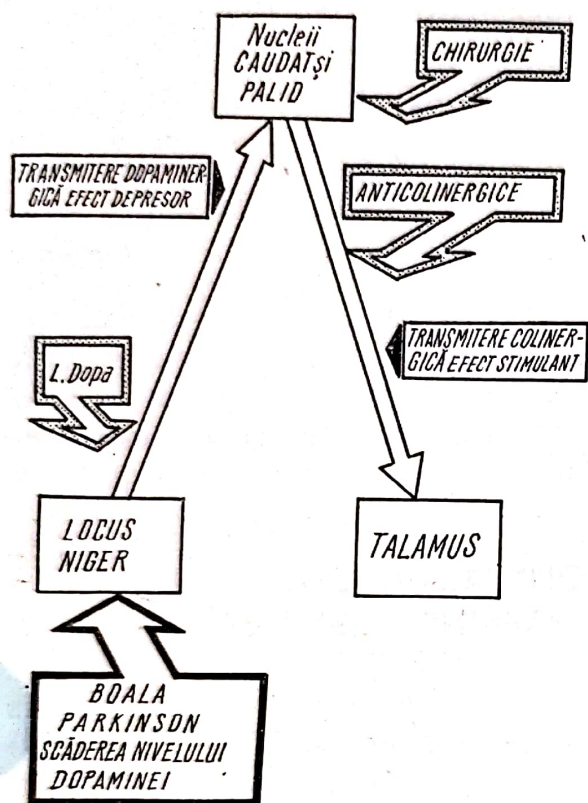


Fig. 175. — Schema mecanismului patogenic probabil al bolii Parkinson, ținând seama de diversele căi de abordare terapeutică (după Kelly, 1969).

5.6.4.1. TRATAMENTUL ANTICOLINERGIC

Tratamentul anticolinergic își justifică utilitatea în sindroamele parkinsoniene prin impactul patogen pe care îl realizează, diminuând excesul cantitativ și funcțional de acetilcolină în nucleii striati și circuitele acestora. Contribuie, de asemenea, la diminuarea fixării dopaminei la nivelul neuronilor dopaminergici, determinând creșterea acesteia la nivelul sinapsei (Olivier și colab., 1970; Bartholini și colab., 1973; Agid și colab., 1975).

Produsele anticolinergice cuprind două grupe de preparate: alcaloizii solanaceelor, introduși în urmă cu peste 100 de ani de Ordenstein (1867) (cit. după Selby, 1968), și antiparkinsonienele de sinteză, utilizate prima dată în 1946 sub forma preparatului sintetic Parpanit, produse care în scurt timp au cunoscut o creștere numerică impresionantă.

a) *Alcaloizii solanaceelor*: sulfatul de atropină în sol. 0,5%, câte 10—60 pic./zi (5—20 mg); b) scopolamina (bromhidrat de scopolamină 0,25%), câte 5—20 pic./zi sau Scobutil compus, 1—4 supozitoare/zi; c) *Belladonna* (tinctura de *Belladonna*), 20—60 pic./zi sau Bergofan, Bergonal sau Fobernal, 2—4 drajeuri/zi. În prezent aceste preparate sînt practic abandonate din practica medicală curentă, deoarece dozele eficiente sînt apropiate de cele toxice, determinînd fenomene secundare destul de accentuate. Se pot folosi în asociere cu alte antiparkinsoniene sau în cazuri excepționale, cînd celelalte produse sînt ineficiente sau netolerate de pacienți.

b) *Antiparkinsonienele de sinteză* cuprind în prezent un mare număr de preparate. Principalele produse, împărțite în cele 5 grupe farmacochimice de care aparțin, sînt cuprinse în tabelul 5-II.

Experimentînd comparativ eficiența clinică a 9 din produsele expuse, am putut constata că cele mai eficiente dintre acestea pot fi considerate: Romparkinul (similar cu Artan), Congentinul și Akinetonul.

¹ Terapeutica chirurgicală este expusă pe larg în vol. V.

Metabolism și toxicitate: se resorb ușor din tractul gastrointestinal, atingând în singe valorile maxime în 2—3 ore; se repartizează în tot organismul, fiind descompuse în țesuturi și mai ales în ficat; sînt eliminate urinar după 10—12 ore și nu prezintă acțiunea cumulativă. Toxicitatea lor este mică, fiind inferioară celei a alcaloizilor naturali.

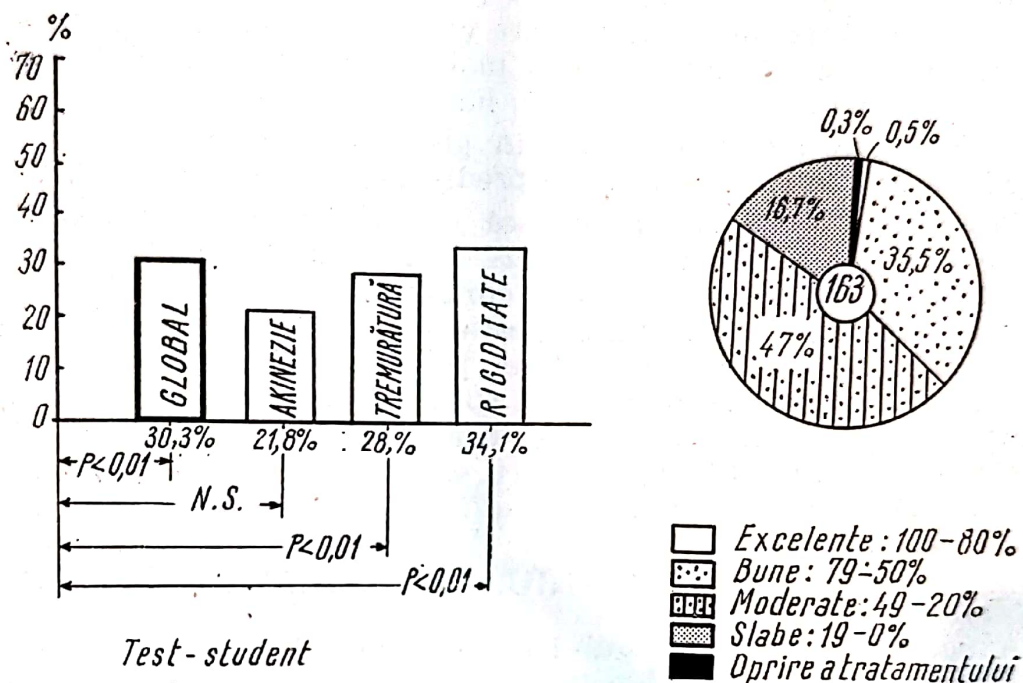


Fig. 176 — Eficiența terapeutică a substanțelor anticolinergice (Romparkin, Tremaril, Akineton).

Au o acțiune centrală în inhibarea sinapselor acetilcolinergice, iar în periferie, de blocare a receptorilor M-colinergici, ducînd la reducerea funcțiilor secretorii parasimpatice: gastrointestinale, bronșice, salivare, sudorale; determină relaxarea musculaturii netede a tubului digestiv, bronhiilor, ureterelor și vezicii; produc midriază și creșterea presiunii intraoculare, iar asupra cordului au efect tahicardizant.

Efectul terapeutic al acestor produse, deși este mai redus decît al celorlalte substanțe antiparkinsoniene, este apreciat de majoritatea autorilor (Sigwald, 1971; Duvoisin, 1971 b; Birkmeyer, 1975; Voeller, 1975) (fig. 176). Realizează o ameliorare globală a tulburărilor parkinsoniene, în medie cu 25—30%, datele obținute de noi fiind de 31,30%; influențează în principal hipertonia și tulburările vegetative (hipersudorația, sialoreea, hipercria sebacee); mai puțin beneficiu se observă în ceea ce privește tremurătura și aproape minim în akinezie. Ameliorările cele mai importante s-au obținut pe forme de boală ușoare și medii (formele I și II). Influența minimă asupra akineziei — simptomul cel mai deranjant pentru bolnav — explică apariția uneori, la acești bolnavi, a unei senzații de lipsă de eficiență a tratamentului cu anticolinergice. Este însă suficient, în astfel de cazuri, a întrerupe pentru 5—7 zile medicația și bolnavul se convinge de utilitatea ei, prin agravarea deficitelor neurologice parkinsoniene.

Analiza statistică (testul F. Anova: $p=0,01$) a dovedit că factorul etiologic, vechimea bolii, vîrsta și sexul pacienților, precum și existența sau absența intervenției stereotaxice în antecedente nu influențează semnificativ răspunsul terapeutic (Ninosu, 1974).

Efectele secundare de tip central și în special atropinic pot produce cefalee (13%), vertij (11%), grețuri (17%), senzație de uscăre a gurii (21%), tulburări vizuale de acomodare (4%), dificultăți de micțiune (2%), crampe musculare (3%). Se notează mai rar și de regulă la persoana în vîrstă dezorientare, confuzie mintală, halucinații vizuale.

Contraindicațiile majore sînt în glaucom și o precauție deosebită în fibrilația atrială și la persoanele predispuse spre retenție urinară.

Posologia trebuie să urmărească o administrare progresivă, începînd cu doze minime și creștere la 2—3 zile pînă se obține doza optimă eficientă, în care avem un beneficiu clinic net și fenomene secundare minime. În conducerea tratamentului este bine să se țină seama de următoarele particularități: existența unei preferințe din partea pacientului pentru un anumit produs; necesitatea substituirii produsului cu alții, după un timp mai îndelungat, în cazul epuizării eficienței terapeutice; asocieră cu medicamente adjuvante pentru simptomele mai supărătoare (vezi Cap. „Terapia adjuvantă”) precum și a fiziokinetoterapiei.

5.6.4.2. TRATAMENTUL CU AMANTADINĂ

Amantadina¹ (hidrocloridul 1-amantadinei $C_{10}N_{17}CHCl$) a fost folosită inițial ca tratament profilactic în gripa cu virus A_2 , acțiunea ei anti-parkinsoniană fiind descoperită întîmplător de Schwab și England, în 1968. Cercetări ulterioare au atestat valoarea terapeutică a acestui produs în sindroamele parkinsoniene (Schwab și England, 1969; Hunter și colab., 1970 a, b; Parkes și colab., 1970; Castaigne și colab., 1972; Cincă și colab., 1972 a). Amantadina se absoarbe ușor în intestin, atîngînd după 1—4 ore nivelul maxim sanguin; nu pare să fie metabolizată, întrucît 92% din doza administrată se elimină prin urină după 8—10 ore nealterată. Nu prezintă fenomene cumulative, iar studiile de toxicitate arată că este bine tolerată, fără să producă leziuni organice. Nu prezintă fenomene de incompatibilitate sau interferențe nefavorabile cu alte medicamente.

Modul de acțiune a amantadinei, deși nu este precizat definitiv, s-ar explica prin stimularea eliberării dopaminei din terminațiile axonale (Grelak și colab., 1970) și într-o acțiune similară cu a apomorfinei, de excitare a receptorilor dopaminergici, permițînd facilitarea interacțiunii acestora cu dopamina (Barbeau și colab., 1971 b; Slechter și colab., 1971).

Eficiența terapeutică a preparatului este superioară anticolinergicilor: în 68% din cazuri s-au obținut ameliorări, iar valoarea medie a acestora este cu 43,1% mai bună față de perioada anterioară tratamentului; intensitatea ameliorărilor poate varia de la îmbunătățiri moderate, pînă la unele spectaculare. Influențarea favorabilă a amantadinei se reflectă cu maximum de beneficiu asupra akineziei, pe urmă asupra rigidi-

¹ Produsul se prezintă sub denumirile comerciale „Symetrel” (capsule a 100 mg), firma „Geigy” — Elveția, și „Viregyt” (capsule a 100 mg), firma „Medimpex” — R. P. Ungară.

tății, tremurătura fiind cea mai puțin ameliorată (fig. 177). Sînt notate ameliorări în vorbire, deglutiție, scris, mimica feței și a motilității generale, însoțite de scăderea hipersalivației și seboreei; unii autori relevă rezultate foarte bune la bolnavii peste 70 de ani.

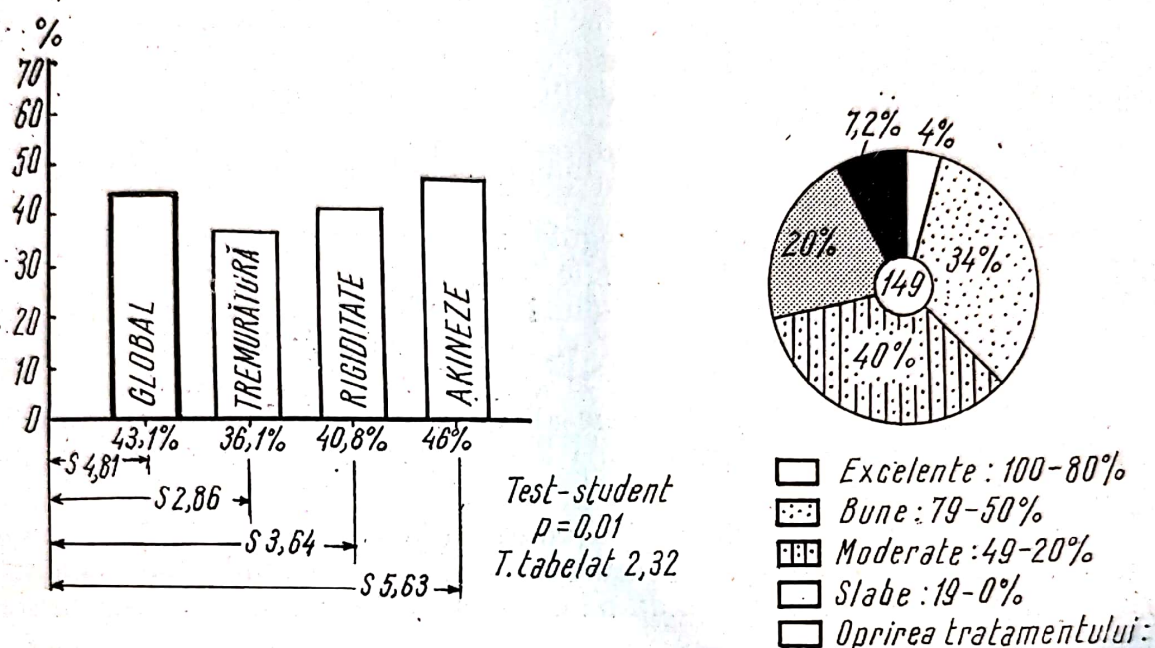


Fig. 177. — Eficiența terapeutică (149 de cazuri) a amantadinei.

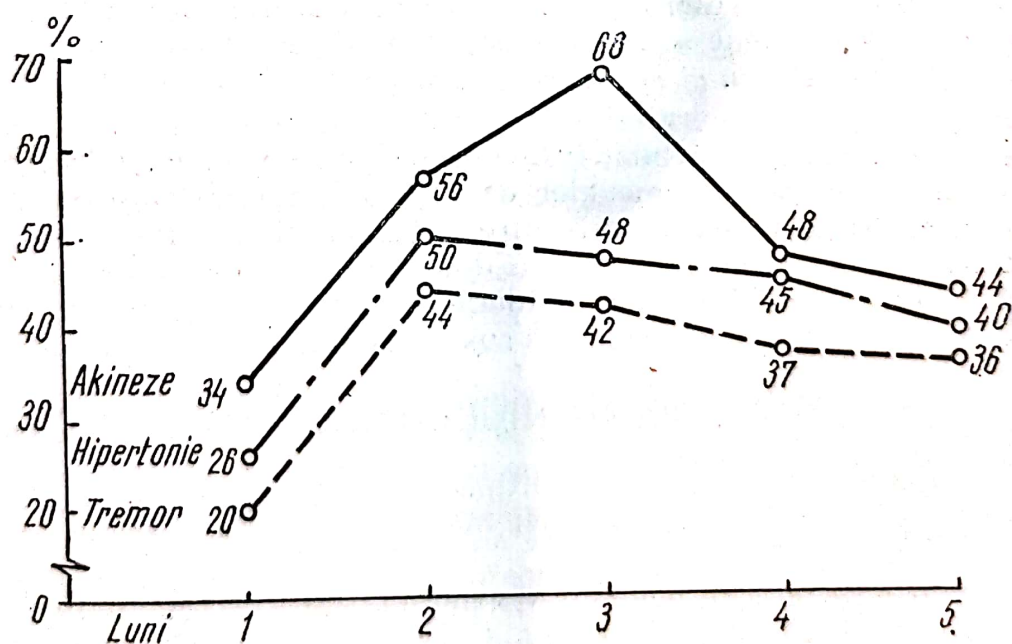


Fig. 178. — Epuizarea în timp a eficacității terapeutice (63 de cazuri) a amantadinei.

Acțiunea terapeutică se instalează rapid, în 2—3 zile, iar ameliorările ating maximum la cca. 3 săptămîni; întreruperea tratamentului duce, cu aceeași repeziciune, la dispariția beneficiului terapeutic în 48—72 de ore.

Dezavantajul pe care-l prezintă acest tratament este fenomenul de epuizare ce se întâlnește la cca. 25—30% din bolnavi și care se manifestă printr-o reducere cu 18—20% a gradului de ameliorare globală clinică (Castaigne și colab., 1972; Cincă și colab., 1972 d (fig. 178) (Kadikov, 1976).

Ca și pentru produsele anticolinergice, etiologia, durata bolii, vârsta bolnavului, sexul, prezența în antecedente a intervențiilor stereotaxice nu influențează semnificativ rezultatele terapeutice; gravitatea bolii la începutul tratamentului dovedește însă o influențare semnificativă asupra ameliorării clinice, cele mai bune rezultate fiind obținute în formele ușoare și medii.

Amantadina este produsul cel mai bine tolerat din arsenalul produselor antiparkinsoniene.

Efectele secundare sînt, de regulă, rare și puțin severe. Pot apărea fenomene care dispar după 5—7 zile: cefalee și vertije (7%), irascibilitate cu stări de anxietate (6%); halucinații vizuale, stări confuzivo-onirice (2%); senzații de gură uscată și anorexie (4%); la 2—3 săptămîni poate apărea un edem al gleznelor și gambelor (6%), însoțit uneori (2%) de *livedo reticularis* (colorație roșie-albastră a gambelor) ce se ameliorază în clinostatism și dispare după 2—3 săptămîni de la oprirea tratamentului (Ninosu, 1974).

Preparatul nu prezintă *nici o contraindicație* absolută, fiind necesară o supraveghere atentă în cazuri cu stări confuzionale halucinatorii, crize epileptice. Nu se recomandă administrarea în primele 3 luni de sarcină.

Posologia este simplă: în primele 3—5 zile se administrează o capsulă de 100 mg dimineața, iar ulterior se adaugă a doua și, dacă este necesar, și a treia capsulă. La bolnavii ce se află deja sub diverse tratamente antiparkinsoniene se recomandă, cel puțin la început, să nu se modifice medicația în curs.

Asocierea anticolinergicilor cu amantadina prezintă o serie de avantaje: efect terapeutic mai bun, influențarea principalelor sindroame parkinsoniene, reducerea fenomenelor de epuizare determinate de amantadină, precum și acțiunea de pregătire a terenului, la nivelul sinapselor dopaminergice, în vederea acțiunii dopaminei (Cincă și colab., 1973). Voeller (1975), sintetizînd cele 14 lucrări din literatură care au cercetat această problemă, confirmă conduita sus-menționată.

5.6.4.3. TRATAMENTUL CU LEVODOPA

Descoperirea tratamentului antiparkinsonian cu levodopa apare ca rezultat al unui șir de cercetări sistematice care s-au eșalonat pe o perioadă de 10 ani.

În 1957 este pusă în evidență dopamina cerebrală, iar în 1959 Carlsson precizează distribuția ei regională, arătînd că ea este exclusiv limitată la ganglionii bazali și la substanța neagră. În 1960, Ehringer și Hornykiewicz constată că la parkinsonieni concentrația acestei monoamine în substanța neagră și striat este considerabil scăzută în comparație cu nivelul dopaminei la indivizii normali; în 1961 Barbeau descoperă la bolnavii cu parkinson o diminuare a excreției urinare de dopamină și acid homovanilic. În prezența acestor constatări, a apărut logic încercarea de

administrare a unei cantități de dopamină, care să corijeze carența acesteia din structurile extrapiramidale. Primele încercări de tratament au fost efectuate independent de Birkmayer și Hornykiewicz (1961), la Viena, și de Barbeau (1961 a), în Canada. Deoarece dopamina nu trece bariera hematoencefalică, ei au utilizat precursorul imediat, adică Dopa, arătând că administrarea intravenoasă de levodopa în doze de 150—200 mg diminuează tranzitoriu rigiditatea și akinezia, inducând și fenomene secundare, ca hipotensiune arterială, palpitații, grețuri și vărsături, frecvente din cauza descompunerii dopei de către decarboxilază în periferie; astfel, numai o cantitate mică de levodopa putea străbate bariera hematoencefalică, majoritatea fiind catabolizată în capilare, intestin și ficat.

După o perioadă de relativă decepție și stagnare, tratamentul cu L-Dopa începând din 1967 ia un nou avânt, datorită rezultatelor lui Cotzias, care, utilizând administrarea orală și în doze mari (3—10 g/zi), a dovedit eficacitatea reală a acestei terapii. Cercetări ulterioare au atestat valoarea terapeutică deosebită a acestui produs, fiind considerat ca cel mai important progres realizat în ultimii ani în terapeutica neurologică.

Proprietăți, metabolism, toxicitate. Levodopa (3,4—dihidroxifenilalanină, $C_9H_{11}NO_4$) este o pulbere cristalină solubilă în acid clorhidric normal și insolubilă practic în apă sau alcool. După administrarea orală, cea mai mare parte este absorbită la nivelul tractului intestinal. Staza gastrică prelungită încetinește ritmul de absorbție, iar contactul prelungit cu sucul gastric duce la degradarea ei; alcalinizarea sucului gastric duce la creșterea nivelului seric al acesteia (Rivera-Calimlin, 1970). Peaston și Bianchine (1970) au pus în evidență un maximum de radioactivitate în sânge la 1—2 ore după ingestia preparatului marcat cu C^{14} și au arătat că 2/3 din doza administrată este excretată prin urină sub formă de metaboliți în următoarele 8 ore. Se poate conchide deci că resorbția intestinală este cvasicompletă și că distribuția în organism și eliminarea se fac rapid.

După Kelly (1969), 95% din L-Dopa resorbită este metabolizată în organism în afara SNC și numai 5% scapă acestei catabolizări periferice, putând aborda parenchimul cerebral. Metabolizarea periferică are loc în principal în ficat, ca și la nivelul celorlalte organe și explică fenomenele secundare variate și constante care însoțesc acest tip de terapie.

Din metabolismul L-Dopei merită reținute câteva aspecte cu implicații practice în tratament.

L-Dopa este transformată în dopamină atât periferic, cât și în creier, sub influența decarboxilazei, al cărei cofactor este fosfatul de piridoxal, moleculă derivată și apropiată de vitamina B_6 . Decarboxilaza este comună atât pentru transformarea dopei în dopamină, cât și a 5-HTP în 5-HT, între metabolismul acestor monoamine existând activități conjugate competitive. Catabolismul dopaminei se efectuează prin transformarea ei într-o serie de metaboliți inactivi, proces în care două mecanisme joacă un rol important: o dezaminare oxidativă sub influența monoaminoxidazei (MAO) și o oximetilare sub influența catecol-o-metiltransferazei (COMT). Aceste două mecanisme pot să se succedă, indiferent de ordinea lor, dând naștere unui metabolit intermediar ce va fi acidul 3,4-hidroxifenilacetic (DOPAC), fie 3-metoxi-tiramina. În ambele situații se ajunge la metabolitul final principal al dopaminei — acidul homovanilic (Van Praag, 1967). În periferie, 2/3 din L-Dopa se catabolizează prin metaboliți adrenergici și

1/3 prin cel dopaminergic; în creier proporția de metabolizare este aproximativ egală, reținându-se faptul că la nivelul striatului și substanței negre predomină o transformare dopaminergică determinată de nivelul crescut al echipamentului enzimatic, specific acestui tip de catabolizare.

Toxicitatea L-Dopei la animale este scăzută; administrarea ei prelungită și în doze ridicate nu produce efecte toxice. Doza letală pentru șoarece este de 600—800 mg/kilocorp. Jahr și colab. (1970) au arătat că după tratament îndelungat cu L-Dopa, la om, nu s-au putut pune în evidență leziuni semnificative ale diverselor organe. Examenul creierului a arătat modificări tipice de parkinsonism, fără semne de repigmentare sau depozite anormale de neuromelanină, iar nivelul dopaminei era crescut în caudat, putamen și chiar în talamus.

Efecte terapeutice. Tratamentul cu L-Dopa constituie în prezent terapeutică majoră în sindroamele parkinsoniene, această afirmație fiind demonstrată de următoarele date: 80—88% din cazurile tratate cu acest produs au prezentat rezultate favorabile, eșecurile fiind reduse la 12—20%, prin lipsa de eficiență sau fenomene secundare greu de suportat (fig. 179); principalele deficite neurologice înregistrează o ameliorare ge-

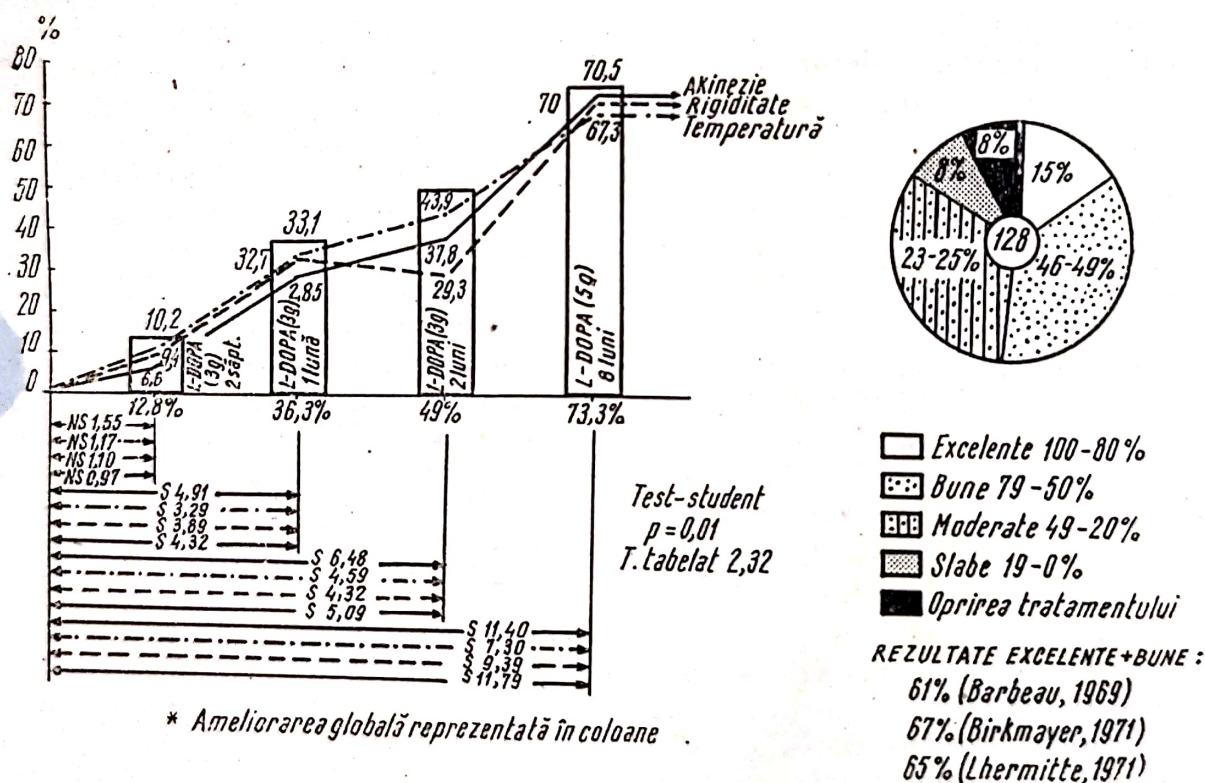


Fig. 179 — Eficiența terapeutică (161 de cazuri) a Levodopei.

nerală medie de 73,3%, iar efectele favorabile realizează în cca. 15% rezultate spectaculare, în cca. 45% rezultate bune și în 28% rezultate moderate (Barbeau, 1969 a; Birkmayer și colab., 1971; Boudin și colab., 1970; Cincă și colab., 1972 b; Voiculescu și colab., 1973; Pendefunda și colab., 1973). Tratamentul cu L-Dopa influențează semnificativ toate elementele triadei clinice a sindromului parkinsonian, notându-se rezultate maxime pentru akinezie, urmată de rigiditate și tremor. Ameliorarea mai

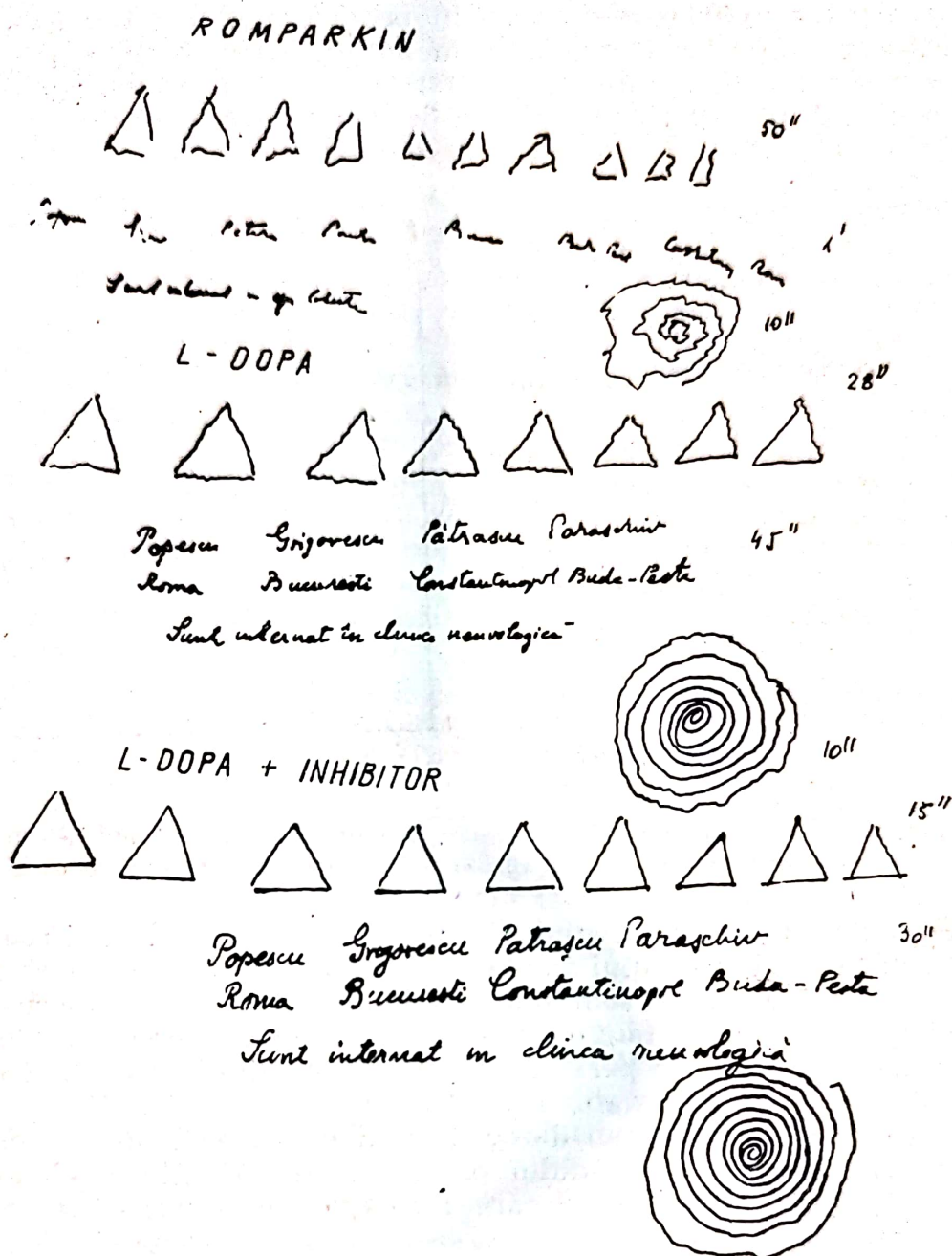


Fig. 180 — Ameliorarea performanțelor grafice în cursul tratamentului cu Romparkin, L-Dopa, L-Dopa+inhibitor al dopa-decarboxilazei.

rapidă a rigidității în perioada inițială determină o „exagerare” secundară a tremorului, care devine influențat numai după 4—6 săptămâni, avînd însă ulterior o ameliorare semnificativă.

Pe lângă reducerea deficitelor neurologice, se observă o îmbunătățire calitativă a disabilităților funcționale, exprimată în performanțe mai bune în mers, scris, vorbit, alimentație, îmbrăcat, precum și a manifestărilor vegetative (fig. 180, 181, a, b).

Dispoziția bolnavului, performanțele intelectuale generale și tulburările de personalitate sub tratamentul cu L-Dopa sînt interpretate diferit: Choppy și colab. (1970), Safirescu și Ninosu (1972) și

Donelly și Chase (1973) raportează în primele luni ale tratamentului o creștere a eficienței intelectuale, o ameliorare a memoriei, o adaptare și inserție mai bună în familie și societate. Barbeau și colab. (1971 c) constată însă că după o perioadă inițială de ameliorare, cu o durată de 4—6

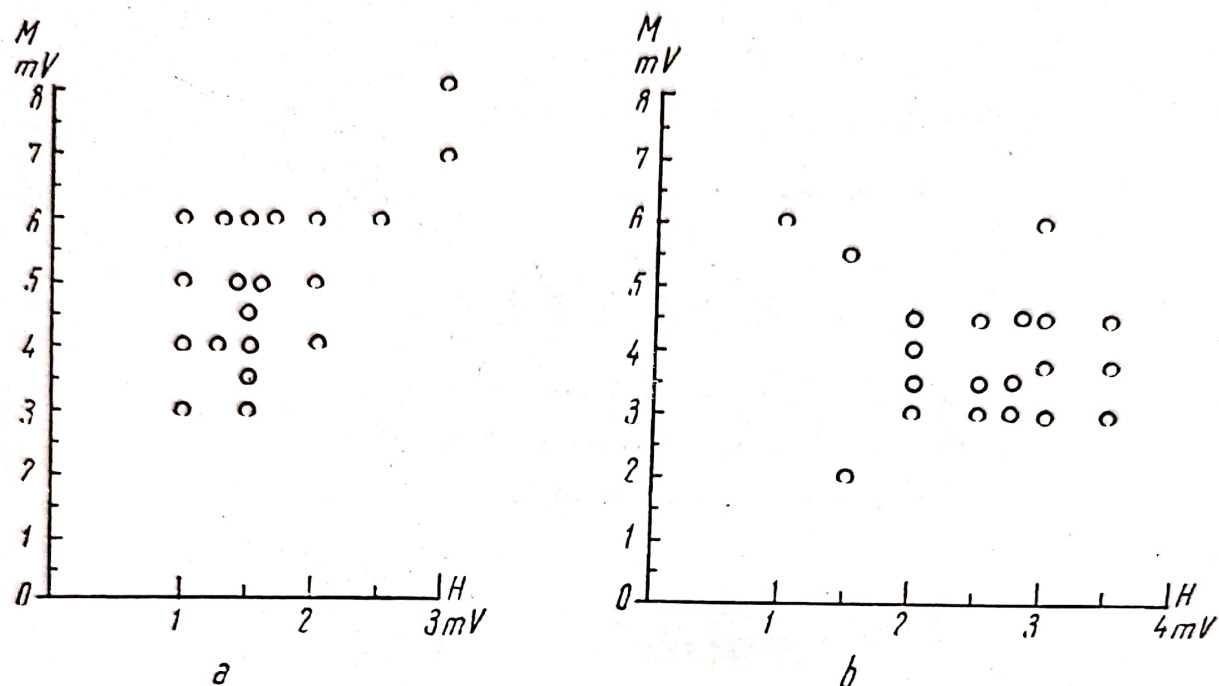


Fig. 181 — Îmbunătățirea reflexului „H” sub tratamentul cu L-Dopa: a — înainte de tratament; b — după administrarea de L-Dopa (3 g, timp de 2 luni).

luni, se observă o scădere a atenției, memoriei și apariția unui comportament asemănător sindromului frontal.

Studiul poligrafic al somnului sub tratamentul cu levodopa nu evidențiază modificări cantitative privind organizarea acestuia, cu excepția unei reduceri pasagere în perioada inițială (cca. 1 lună) a duratei somnului paradoxal (Kales și colab., 1970). Schott și colab. (1971) constată la parkinsonienii care prezentau dereglări tonice în PMO, însoțite de o diminuare semnificativă a somnului paradoxal, importante ameliorări clinice sub levodopa. Aceste ameliorări sînt explicate de autorii sus-menționați prin afectarea în aceste cazuri a sistemului noradrenergic (*locus coeruleus*) și a sistemului reticulat inhibitor descendent.

Rhomer și North (1970), studiind electroencefalograma bolnavilor tratați cu levodopa, nu decelează modificări comparativ cu traseul dinaintea tratamentului pentru majoritatea cazurilor. La parkinsonienii care asociază fenomene de ateroscleroză cerebrală, ei observă o tendință de accentuare a anomaliilor notate anterior.

Instalarea efectului terapeutic la L-Dopa se face treptat, atingînd un maximum de eficiență numai după 6—12 luni. După 2—3 săptămîni, se observă doar o ameliorare subiectivă; la 2 luni beneficiul clinic obiectiv atinge cca. 50%; continuînd să sporească lent, ajunge la valoarea maximă în jurul lunii a 8-a—a 10-a de tratament.

Variabilitatea răspunsului la tratamentul cu levodopa este binecunoscută. Unele cazuri reacționează spectacular și într-o perioadă relativ

scurtă; în alte situații, efectul optim se instalează numai după cca. 2 ani, după cum există cazuri unde se observă un beneficiu redus sau devin rezistente la terapeutică. Performanțele diurne ale pacienților pot varia de asemenea într-un număr de cca. 1/3 din cazuri, prezentînd episoade de ameliorare sau agravări ale deficitelor neurologice sau ale tulburărilor psihice.

Analiza factorilor care ar putea influența calitatea rezultatelor terapeutice arată că:

— Etiologia sindroamelor parkinsoniene și existența intervențiilor stereotaxice anterioare nu au nici o influență semnificativă statistic asupra rezultatelor globale ale tratamentului (Cinca și colab., 1973; Ninosu, 1974). Calne și colab. (1969) sugerează un efect mai bun în parkinsonismul idiopatic decît în cel postencefalitic.

— Vechimea bolii și vîrsta pacienților pot influența rezultatele terapeutice doar în situații extreme, notîndu-se astfel beneficii mai reduse în boli cu durată de peste 15 ani sau în cazul vîrstei de peste 70 de ani.

— Gravitatea bolii la începutul tratamentului este, poate, singurul indicator care influențează semnificativ beneficiul terapeutic al levodopei: ameliorările procentuale cele mai mari au apărut în cadrul formelor ușoare și medii.

Pentru a putea cunoaște prognosticul de reactivitate a pacienților față de tratamentul cu levopoda, s-au preconizat unele teste, care însă nu au primit o accepțiune unanimă pentru introducerea lor în practica curentă.

Van Woert și Weintraub (1971) au căutat să demonstreze că la parkinsonienii la care nu se exacerbează tulburările clinice la fizostigmină, răspunsul la levodopa este slab. Wiener (1969) și Klawans (1971) au studiat relația dintre nivelul HVA în lichidul cefalorahidian și ameliorarea clinică. Ei au observat că la parkinsonieni fără tratament există scăderi medii ale nivelului HVA, ceea ce reflectă o reducere a *turnover*-ului dopaminei în creier, și că acesta crește în general după tratamentul cu L-Dopa. Ei notează că la pacienții la care HVA crește moderat în lichidul cefalorahidian au înregistrat ameliorări clinice moderate. Cu toate acestea, nu se poate stabili o corelație între gradul ameliorării clinice și nivelul HVA din lichidul cefalorahidian.

Lakke și colab. (1971, 1972) au propus testul cu probenecid, prin care au stabilit că scăderea nivelului HVA în lichidul cefalorahidian după probenecid corespunde unui răspuns favorabil la L-Dopa și invers. Ulterior, acest test nu a fost confirmat (Rinne, 1972). Chase și Larry (1972) găsesc o corelație inversă între nivelul HVA și 5-HIAA în lichidul cefalorahidian după probenecid și severitatea bolii: cu cît afecțiunea este mai gravă, cu atît creșterea celor doi metaboliți finali din lichidul cefalorahidian este mai redusă; nu au găsit date convingătoare privind utilizarea acestui test în evaluarea viitorului beneficiu terapeutic al levodopei.

Stoica și Enulescu (1978) găsesc o eliminare crescută de adrenalină în urina parkinsonienilor idiopatici, în timp ce la cei aterosclerotici valorile rămîn normale sau scăzute.

Efectele secundare ale tratamentului cu L-Dopa sînt variate și frecvente. În majoritatea cazurilor apar sub forma unuia sau mai multor perturbări, avînd și intensități diferite.

— *Tulburări digestive.* Anorexia, după diverși autori, poate apărea în 20—40% din cazuri. Grețurile și vărsăturile survin mai ales la începutul tratamentului, fiind menționate în 35—70% din cazuri. Obişnuit ele tind să se amelioreze spontan. Pot fi mult reduse prin scăderea lentă a dozelor, administrarea lor în timpul sau după mese, fracționarea maximă a dozelor în cursul zilei sau adăugarea unui antiemetic (Reglan) cu o jumătate de oră înaintea L-Dopei. Uneori, poate apărea constipație, iar la bolnavii ulceroși au fost semnalate cazuri rare de hemoragii.

— *Tulburări cardio-vasculare* impun o supraveghere sistematică și atentă a pacienților.

Hipotensiunea, de regulă de tip ortostatic, survine cu o frecvență variind între 10 și 35% (Langrol și Joset, 1972) și constituie principala tulburare a bolnavilor tratați cu L-Dopa. De obicei scăderea ei nu depășește 20—30 mm Hg (Calne și colab., 1970) și nu dă fenomene supărătoare. Uneori, însă, duce la vertije, sincopă și poate precipita apariția trombozelor coronariene sau cerebrale. Impune o supraveghere atentă, în special a bolnavilor cu antecedente coronariene sau cerebro-vasculare. Tensiunea arterială trebuie măsurată zilnic. Pentru corijarea ei s-a recurs uneori la cortizon, simpaticomimetice sau ciorapi elastici. Originea acestei hipotensiuni este încă neclară. Unii atribuie L-Dopei un efect simpaticolitic periferic (Leon și colab., 1970), alții a acțiune centrală de reducere a reninei (Barbeau și colab., 1969) sau depleție crescută de sodiu (Finlay și colab., 1971).

Tulburările cardiace constau în tahicardie și tulburări de ritm cu o frecvență de 3—20% (MacDowell și Lee, 1970; Jahr, 1969) ce îmbracă aspecte variate: extrasistole atriale, ventriculare, ritm bigeminat, flutter atrial, fibrilație atrială. Rareori se notează, electrocardiografic, denivelări ale lui ST și unde ascuțite T influențate favorabil de coronarodilatatoare. Este necesară supravegherea din punct de vedere cardiac și electrocardiografic, iar în cazul unei aritmii severe, tratamentul cu L-Dopa va fi temporar întrerupt, pentru a fi reintrodus treptat. Se indică introducerea betablocantelor pentru prevenirea fenomenelor cardiace, iar pentru tulburările de ritm ventriculare, se impune folosirea antiaritmicelelor sau defibrilarea.

TABELUL XVIII

Efectele secundare în tratamentul cu levodopa constatate pe o perioadă de tratament cuprinsă între 3 și 6 luni

Efecte secundare	Autori, an, - nr. observațiilor				
	BARBEAU (1969) 80 cazuri	JAHR (1971) 131 cazuri	MARKHAM (1971 a, b) 100 cazuri	CASTAIGNE (1976) 231 cazuri	CINCA (1973) 154 cazuri
Grețuri și vărsături	70%	47,3%	36%	62,3%	64%
Tulburări cardio-vasculare	32%	11,5%	8%	34,1%	18%
Tulburări psihice	22%	7,6%	9%	18,1%	12%
Mișcări involuntare anormale	40%	27,4%	21%	67,1%	30%

— *Tulburări neurologice.* Cefaleea și vertijul apar în 40% din cazuri, avînd o intensitate moderată și dispar de regulă după cîteva săptămîni. MacDowell și Lee (1970) au raportat crize de tip convulsiv fără pierderea cunoștinței și cu EEG normală, ce nu au cedat decît la întreruperea tratamentului, difenilhidantoina pîrînd chiar să le accentueze frecvența.

Efectele secundare majore și în același timp caracteristice tratamentului cu levodopa sînt constituite de apariția *mișcărilor involuntare anormale*, cu o frecvență variabilă între 20 și 65% din cazuri. Ele pot apărea uneori în perioada inițială a tratamentului, fiind determinate de utilizarea în mod rapid a unor doze crescute (Duvoisin, 1971 b, 1976); de regulă se instalează după luna a treia (cca. 20%), crescînd în frecvență în jurul lunii a șasea (28%), pentru ca ulterior să scadă după 12 luni (cca. 10%). În tratamentul de lungă durată frecvența lor crește din nou (Markham, 1971 b; Langrole și Joseph, 1972); Duvoisin consideră apariția acestora ca un ghid în atingerea dozei optime de eficiență, mișcările anormale ivindu-se de regulă cînd se constată o ameliorare netă a sindromului parkinsonian. Manifestările clinice ale acestor mișcări amintesc hiperkineziile din sindroamele neuroleptice, prezentînd însă un polimorfism accentuat. Se încadrează în general în grupul mișcărilor coreice, coreoatetozice, ticurilor sau miocloniilor.

Localizarea la față este cea mai frecventă și se manifestă prin mișcări de protruzie a limbii, strîmbături ale buzelor cu aspect de rictus unilateral, mișcări de închidere și deschidere a gurii, clipit, blefarospasme sau crize oculogire. Mișcările pot fi rapide, evocînd coreea, dar mai ales lente, similare diskineziilor faciale.

Mișcările gîtului sînt adesea lente, stereotipe, de balansare antero-posterioară, rotatorii, de reptăție sau asociate. Uneori pot apărea mișcări de tip torticolis sau retrocolis spasmodic.

Diskineziile trunchiului sînt mai puțin frecvente, dar pot să apară mișcări de translație laterală cu contracții rapide ale peretelui toracic, ce duc la dispnee cu ritm rapid (40—50/min.).

Mișcările membrelor sînt asemănătoare coreei, dar mai lente, mai stereotipe și mai regulate. La membrele superioare apar mișcări de închidere și deschiderea pumnului, de torsionare a mîinii, de abducție și adducție a cotului, însoțite de o gesticulație marcată. La membrele inferioare survin mișcări alternative de flexie-extensie a piciorului, abducție-adducție a coapsei, mișcări de reptăție ca o atetoză accelerată. În ortostatism, s-a observat instabilitatea gambelor sau un veritabil dans al piciorului. În timpul mersului piciorul prezintă mișcări rotatorii, diskinezia membrelor superioare se accentuează, brațele depărtîndu-se de corp, corpul este aplecat înainte și genunchii se flectează ca într-o reverență.

Mișcările pot avea o topografie generalizată, dar predomină, după Rinne (1972), de partea afectată, iar după Duvoisin (1971 b), de cea mai puțin afectată. În caz de intervenție stereotaxică, mișcările se lateralizează de partea homolaterală intervenției, ca și cum intervenția ar realiza un factor de protecție împotriva acestor mișcări (Sigwald și colab., 1970 b).

Pacienții pot prevedea apariția acestor mișcări prin fenomene inaugurale de parestezie. Oboseala, emoția le pot declanșa sau accentua, iar în cazuri rare, chiar inhiba.

Mișcările menționate sînt atributul aproape exclusiv al sindroamelor parkinsoniene, în literatură fiind citate doar două situații ce fac excepție: un caz de astm bronșic (Barbeau — cit. de Duvoisin, 1971 b) și în două cazuri de sindroame depresive tratate cu doze mari de levodopa (Goodwin — cit. de Markham, 1971 a).

În privința patogeniei mișcărilor involuntare, s-au emis mai multe ipoteze: o primă explicație aparține lui Anden (1971 a) și Ungerstedt (1971 a), care consideră originea acestora în hiperexcitabilitatea receptorilor dopaminergici. MENA și colab. (1971) găsesc o diminuare a dopamin- β -hidroxilazei, care nu ar permite transformarea acesteia în noradrenalină, și că administrarea unui inhibitor al acestei enzime ar ameliora 70% din mișcările involuntare, efect însă care are un caracter tranzitoriu.

Barbeau și colab. (1973 a) atribuie aceste manifestări unei cantități supranormale de dopamină, care determină în formațiunile extrapiramidale o dereglare generală a metabolismului monoaminelor, cu implicații asupra tuturor mediatorilor chimici.

O ipoteză plauzibilă este legată de scăderea serotoninei, ca urmare a unui mecanism competitiv între precursorii DA și 5-HT, ce se poate realiza fie la nivelul mecanismelor de transport, fie la nivelul decarboxilazei (Poirier și colab., 1967; Mones, 1971; Cincă și colab., 1975 d). În favoarea acestei ipoteze vin datele lui Goldstein și colab. (1969), care au arătat că tremorul provocat experimental prin harmalină poate fi stopat imediat prin administrarea precursorului serotoninei. În 33 de cazuri tratate cu levodopa simplă sau în asociație, s-a găsit nivelul 5-HIAA crescut în lichidul cefalorahidian, creșterea fiind net accentuată în cazurile care prezentau mișcări involuntare (Cincă și colab., 1975, c).

Mișcările involuntare sînt sensibile la scăderea dozei de levodopa, la fracționarea maximă a dozelor în timpul zilei și respectarea unui regim hipoproteic; ameliorarea acestor fenomene poate fi obținută prin asocierea unor produse fenotiazinice sau butirfenone (Barbeau și colab., 1971; Rinne și colab., 1972, 1977; Bulandra și Șerbănescu, 1972); cercetări recente notează efecte pozitive asupra acestor mișcări la asocierea unor produse agoniste dopaminergice, ca bromcriptina (Kartzinel și Calne, 1976), L-Deprenil (Birkmayer și colab., 1976) și Deanol (Miller, 1976).

— *Tulburări psihice.* O stare de excitație și euforie se întâlnește frecvent în primele săptămîni ale tratamentului. În administrarea de lungă durată, Barbeau și colab. (1971 c) menționează apariția unei stări depresiv-anxioase care însoțește de regulă formele cu pronunțată akinezie. Tulburări mai accentuate pot fi prezente în 10—20% din cazuri și pot îmbrăca aspectul unor adevărate manifestări psihotice: stări hipomaniacale sau maniacale, episoade de confuzie mintală, sindroame delirante, halucinatorii sau paranoide, crize de depresie, tendința la suicid. Malitz și Kantzler (1971) consideră că tulburările psihice induse de L-Dopa pot fi grupate în două categorii: unele ce depind de nivelul dozei utilizate, constituind psihoze toxice și tipul de manifestare fiind similar sindromului mental organic; cea de-a doua categorie de semne nu depind de doză, însă sînt dependente de tulburări psihice anterioare. Manifestarea acestora îmbracă aspectul unor psihoze funcționale. După autorii sus-citați, tulburările psihice au trăsături comune cu fenomenele secundare psihice ce apar în terapia corticosteroidă.

— *Tulburări endocrine și metabolice.* Creșterea libidoului a fost raportată la 5—25% din cazurile tratate. S-a crezut inițial că aceasta se datorează unei stări generale de ameliorare și în special motorii. Există însă o legătură dopaminergică între hipotalamus și hipofiza anterioară. Reglarea pe această cale a secreției gonadotrofinelor, prin cantități mari de L-Dopa, poate influența activitatea sexuală. Pe de altă parte, modificările produse de L-Dopa asupra serotoninei cerebrale pot fi de asemenea corelate cu excitația sexuală observată la animale (Fuxe și colab., 1970; Schneider și colab., 1970; Rinne, 1971). Mena (1973) găsește un nivel mărit al hormonului de creștere, sub tratament cu levodopa, ceea ce ar indica o aplicare a acestui tratament și în afecțiuni răspunzătoare de tulburările acțiunii acestui hormon; Marakley și colab. (1971) notează o inhibiție a prolactinei în galactoreele nepuerperale. După Cotzias (1973), accentuarea nivelului hormonului de creștere este un indicator al stimulării de către levodopa a hipofizei, reflectând în acest fel și o influență asupra activității circadiene. Nivelurile circadiene ale tirozinei și 17-cetosteroizilor după tratament cu L-Dopa par, după Barbeau și colab. (1971), că ar deveni normale. Deși s-au raportat diabet subclinice mai dese și uneori o creștere a glicemiei (Leibocivi și Feldman, 1971; Sirtari și colab., 1972), nu s-au observat agravări ale diabetului la pacienții tratați cu levodopa. Ca tulburări foarte rare, au fost notate hemoragii gastrointestinale (Garfinckel și Gildberg, 1971), metroragii, în special în perioada climacteriului (Kruse-Larsen și Garde, 1971), rash-uri tegumentare, reacții urticariene, alopecie (Marschall și Williams, 1971) și mărirea fantei palpebrale prin retracția pleoapei superioare (Mones și Elizan, 1969), osteoporoză (Cotzias, 1972).

— *Modificări paraclinice.* Cele mai frecvente apar sub formă de: leucopenie (Cotzias și colab., 1967 b), anemie (Territo și colab., 1973), creșterea transaminazelor, fosfatazelor alcaline și ureei (Langroll, 1972); într-un caz, au apărut celule lupice în asociere cu creșterea fosfatazelor alcaline (Jahr, 1968).

Cercetînd influența vârstei bolnavilor și a posologiei asupra apariției fenomenelor secundare, s-au putut constata următoarele aspecte (Cinca și colab., 1973):

— Tulburările digestive sînt mai frecvente la o doză ce depășește 3 g levodopa.

— Manifestările cardio-vasculare apar în special după vîrsta de 50 de ani.

— Riscul mișcărilor involuntare devine mai mare cînd doza este mai mare de 3 g.

— Tulburările psihice, mult mai frecvente după 50 de ani, apar mai ales la începutul tratamentului, în faza de mărire a dozei.

Cauzele de întrerupere a tratamentului prin intoleranță sînt relativ reduse, întîlnindu-se la cca. 8% din cazuri (Barbeau, 1973; Cincă și colab., 1973).

Contraindicații și precauții. În prezența cardiopatiilor cu angină pectorală, infarct miocardic, fibrilație atrială și alte aritmii, se impune o mare rezervă. Creșterea activității motorii și hipotensiunea ce poate apărea în timpul tratamentului riscă să agraveze o insuficiență cardiacă preexistentă, deși levodopa crește contractibilitatea miocardului și are un

efect natriuretic. Datorită efectelor hipotensoare, trebuie adoptată o atitudine prudentă la hipertensivii tratați cu hipotensoare.

— O psihoză preexistentă, chiar vindecată, se poate exacerba sub acțiunea L-Dopei. O supraveghere specială necesită pacienții cu tulburări mentale, depresiune cu tendință la suicid, cei cu comportamente antisociale; epilepsiile cu crize frecvente, în special temporale sau psihomotorii, intră în aceeași categorie.

— Se va administra cu prudență în astmul bronșic și emfizemul pulmonar, ce pot necesita medicamente simpaticomimetice.

— O depresiune importantă a funcției medulare (leucopenie sau trombocitopenie) impune rezerve stricte.

— Ulcerul duodenal cu hemoragii repetate, chiar numai anamnestic, justifică o atitudine rezervată.

— Insuficiența renală sau pulmonară gravă și glaucomul cu unghi închis constituie contraindicații majore.

— Este contraindicată în timpul sarcinii și în timpul alăptatului, avându-se în vedere constatarea unor fenomene teratogene la animale.

Incompatibilități medicamentoase. L-Dopa, fiind potențată de *inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO)* și în acest fel crescând efectele secundare, este prudent să nu se administreze concomitent; este indicat să se respecte un interval liber de două săptămâni pentru a se putea trece de la un tratament la altul (Birkmayer și Hornykiewicz, 1961).

— Nu este indicată asocierea substanțelor neuroleptice care induc sindroamele parkinsoniene medicamentoase, deoarece fenotiazinele și butirfenonele produc blocarea receptorilor dopaminergici din striat, iar rezerpina determină epuizarea dopaminei din veziculele neuronilor substanței negre (Hornykiewicz, 1971).

— Piridoxina (vitamina B₆), fiind cofermentul dopadecarboxilazei, este contraindicat a fi asociată, deoarece favorizează descompunerea L-Dopei în periferie (Duvoisin și colab., 1969). În cazul când levodopa se asociază cu un inhibitor al dopa-decarboxilazei periferice, vitamina B₃ nu mai influențează periferic această descompunere (Klawans, 1971; Duvoisin, 1973).

— Simpaticomimeticele și psihotonicele este de preferat, de asemenea, să nu fie asociate.

— Antihipertensivele se vor asocia cu prudență, deoarece pot favoriza hipotensiunea provocată de levodopa. În cazul când se utilizează, cantitatea lor va fi micșorată, iar tensiunea urmărită atent (Hunter și colab., 1970 a). O atenție sporită trebuie acordată alfa-metildopei (dopegyt), care inhibă dopadecarboxilaza periferică și centrală, putând accentua hipotensiunea și reduce efectul L-Dopei (Bianchine și Sunyapridakul, 1974).

— L-Dopa va fi oprită cu 24 de ore înaintea intervenției chirurgicale ce necesită anestezie generală și va fi reluată imediat ce bolnavul o poate lua pe cale orală.

Diminuarea efectului levodopei prin acțiunea competitivă a aminoacizilor (Richter și Wainer, 1971) constituie, după Pearce și Wetabury (1971), o indicație în micșorarea în dietă a triptofanului și metioninei, iar pentru Mena și Cotzias (1975), respectarea unei alimentații hipoproteice (0,5 g proteine/kilocorp).

Posologia și stabilirea dozei optime eficiente. Tratamentul trebuie început timp de trei zile cu câte 500 mg L-Dopa; în continuare, se va crește la fiecare 2—3 zile cu câte 500 mg.

Doza optimală variază în funcție de gravitatea bolii, reactivitatea organismului, vîrsta bolnavului. Ea se situează în medie pentru parkinsonismul idiopatic între 2,5 și 5 g/zi, dar poate atinge niveluri mai ridicate (6—8 g/zi). Este de obicei mai redusă la bolnavii mai în vîrstă (peste 70 de ani) și mai crescută la cei cu parkinsonism postencefalitic. Doza minimă necesară pentru a străbate bariera hematoencefalică este de 1 1/2 g/zi.

În practică se ajunge adesea prin creșterea dozei la fenomene secundare supărătoare. În aceste situații se impune diminuarea ușoară a posologiei, pentru o perioadă de timp, în scopul reducerii fenomenelor secundare și menținerii eficienței terapeutice. Trebuie atrasă atenția asupra faptului că doza optimă este individuală. În plus, în special în cursul primelor 10—14 zile de administrare, reacțiile sînt diferite de la un pacient la altul, de aceea schema menționată nu poate constitui decît un ghid general.

În cazul unui supradozaj acut sau al unor intoxicații acute cu levodopa, se vor aplica imediat o spălătură gastrică și analeptice cardiorespiratorii. Sînt necesare hidratarea prin perfuzii și menținerea căilor respiratorii libere. Se va institui o supraveghere electrocardiografică asociată cu o observare atentă pentru decelarea aritmiilor, iar la nevoie se va prescrie un tratament antiaritmie.

În perioada instituirii tratamentului cu L-Dopa este necesară internarea bolnavului într-un serviciu de specialitate, pentru: a aprecia exact tabloul neurologic înainte de începerea tratamentului și precizarea etiologiei sindromului; efectuarea unor examene de medicină internă și paraclinice, care să elimine contraindicațiile majore ale tratamentului cu levodopa; controlul regulat al evoluției clinice și eventualele reajustări necesare în cazul apariției fenomenelor secundare. După o perioadă de 14 zile de internare, bolnavii trebuie supravegheați periodic ambulatoriu, atît clinic, cît și paraclinic. Tensiunea arterială se va urmări săptămînal, iar electrocardiograma o dată la 2—3 luni; examenul hematologic, ureea, glicemia — lunar, iar testele hepatice și electroforeza — o dată la trei luni.

Problemele tratamentului de lungă durată cu levodopa. Tratamentul cu levodopa (simplu sau în combinații), fiind un tratament substitutiv, are un caracter cronic. Experiența îndelungată, de peste 15 ani, dobîndită în aplicarea lui a permis efectuarea unui bilanț critic al problemelor pe care le ridică această terapeutică de lungă durată.

Durata supraviețuirii. Majoritatea lucrărilor efectuate în ultimii ani notează că:

— tratamentul cu levodopa nu prelungește durata de viață a parkinsonienilor (Barbeau, 1976 a; Diamond și colab., 1976). Creșterea longevității cu 3 ani în perioada aplicării levodopei față de cea pre-levodopa, semnalată de Jahr (1976), se explică prin prelungirea duratei medii de viață pentru întreaga populație, în acest interval;

— evoluția naturală a bolii s-a dovedit de asemenea a nu fi modificată de tratamentul cu levodopa, durata acesteia fiind în medie de 10 ani,

Tratamentul cu L-Dopa: 6 ani de experiență (după Barbeau, 1975)

Perioada de observație	Temp 0	2 luni	1 an	2 ani	3 ani	4 ani	5 ani	6 ani
Numărul pacienților	80	80	70	65	61	53	47	43
Oprirea sau schimbarea tratamentului	—	—	8	2	1	2	3	2
Decese în cursul anilor	0	0	2	3	3	6	3	2
Doză maximă/zi de L-Dopa	0	4,8	4,3	4,1	3,9	3,5	3,2	2,9
Rezultate de ameliorare în procente:								
80—100% (excelente)	—	9	8	8	7	6	5	4
50—79% (bune)	—	54	52	46	38	30	22	19
20—49% (mediocre)	—	9	7	8	10	11	13	12
1—20% (slabe)	—	8	3	3	6	6	7	8
Procentul diskineziilor	—	50,0	65,7	83,2	89,5	84,3	71,0	55,0
Procentul akineziilor paradoxale	—	—	—	22,0	28,9	36,7	43,2	55,5
Procentul cumulativ al pacienților care desfășoară o viață independentă	19	41	39	36	32	30	26	24

durată similară cu cea anterioară aplicării levodopei (Van Buren, 1973; Barbeau, 1975, 1976 a).

Eficiența terapeutică. În prezent, majoritatea specialiștilor sînt de acord în a aprecia că: după o perioadă inițială de ameliorare netă, cu durata între 1 și 3 ani, se instalează o scădere treptată a beneficiului terapeutic inițial. Barbeau (1975) arată că în primii 2 ani se constată 60% rezultate excepționale și bune, rezultate care scad după 6 ani la 23%. Marsden și Parkes (1977) notează că după 5 ani de terapie cu levodopa, o treime din bolnavi mențin beneficiul adițional de la început, la o treime se constată o scădere a eficienței, fără să ajungă sub nivelul avut înainte de începerea tratamentului și la ultima treime tabloul clinic a devenit la fel de grav ca cel dinaintea tratamentului. Jahr (1976) relevă existența unei corelații între gradul ineficienței terapeutice la levodopa și gravitatea bolii.

Cauzele acestor manifestări sînt în prezent, în mod precis, atribuite evoluției inexorabile a afecțiunii. Hornykiewicz (1973) și Bernheimer și colab. (1973) au arătat că progresivitatea tabloului clinic este în corelație directă cu reducerea treptată a neuronilor nigro-striați și a gradului de depleție a dopaminei striatale, care poate atinge, în cazuri severe, niveluri mai mici de 20% din cantitatea ei normală. Progresivitatea afecțiunii este argumentată și de faptul că atunci cînd tratamentul cu levodopa, după mai mulți ani, este întrerupt, starea bolnavului se agravează într-un grad cu mult mai mare decît cel anterior începerii tratamentului, sugerînd astfel că boala înaintează, în ciuda acestui tratament.

Efectele secundare în tratamentul de lungă durată sînt dominate de trei particularități: creșterea frecvenței mișcărilor involuntare anor-

male (MIA), apariția unor fluctuații nictemerale ale performanțelor motorii și accentuarea tulburărilor psihice.

a) *Mișcările involuntare anormale*, după Barbeau (1975), se constată după 2 luni de tratament la 50% din cazuri; la 3 și 4 ani, ele ating cifre maxime de 89,5% și respectiv 84,3%, pentru ca ulterior să scadă treptat, constatându-se după 6 ani, la 55% din bolnavi.

Barbeau (1976 a) descrie apariția după 2—3 ani de tratament a unei forme clinice particulare, denumită „diskinezie disfazică”, ce se instalează la cca. 3 ore după ingestia levodopei și durează cca. 30—60 de minute. Apare sub forma diskineziilor de amplitudine mare, asemănătoare uneori hemibalismului la membrele superioare și inferioare, însoțite de parestezii, dureri, creșterea tensiunii arteriale și somnolență. Uneori, se adaugă unele distonii, ca retrotorsiunea capului, torsionarea trunchiului, cu mișcări distonice de extensie a membrelor. Mișcarea involuntară se termină, uneori, prin vocalizare iterativă și palilalie.

b) Particularitatea clinică cea mai semnificativă a acestor manifestări secundare o constituie *apariția fluctuațiilor nictemerale ale performanțelor motorii*. Ele apar la peste 50% din cazuri, îmbrăcînd două tipuri mai importante, individualizate clinic și patogenice de Barbeau (1976 a, b):

— Fenomenul de „on-off”, observat prima dată de Cotzias și colab. (1969), constituie o manifestare de alternanță bifazică, în care deosebim o trecere rapidă de la o stare satisfăcătoare determinată de controlul medicamentos (starea „on”) la apariția unor diskinezii oro-faciale sau accentuarea marcată a deficitelor parkinsoniene, în special akineto-hipertonice (starea „off”). Această trecere are loc la sfîrșitul dozei ingerate; apare la început la 3—4 ore, ca ulterior intervalul stării de „on” să fie micșorat treptat pînă la 2 ore sau chiar mai puțin. Mecanismul acestor fenomene este puțin cunoscut, însă majoritatea autorilor înclină a-i acorda o origine dopaminergică: Calne și colab. (1973), îl atribuie unui exces de dopamină, Barbeau (1976 a), unei diminuări a acesteia, iar Fahn (1974) găsește o acțiune similară blocului miastenic, avînd la bază o scădere sau inactivarea receptorilor dopaminergici pentru dopamină.

— Reapariția și accentuarea fenomenelor de akinezie paradoxală (akinezie hipotonă). Ele se instalează de regulă după 3—4 ani de tratament cu levodopa și reprezintă 40% din fenomenele de oscilații nictemerale ale performanțelor.

Caracteristica clinică majoră este dată de o hipotonie generalizată a membrelor inferioare, ce determină o astazie „blocantă”, cu picioarele „întinse de sol”, instabilitate posturală și căderi frecvente. Uneori, episodul se însoțește de descărcări vegetative și o oboseală marcată.

După Barbeau (1976), majoritatea acestor fenomene apar la bolnavii la care tabloul clinic a fost dominat de akinezie, găsindu-le totodată căderi tensionale ortostatice importante; aspectul cel mai caracteristic este dat de reactivitatea scăzută a hipotalamusului la hormonul de creștere. Se consideră că aceste fenomene sînt dependente de distrugerea progresivă a sistemului noradrenergic cerebral, avînd ca topografie centrală degenerescența pigmentară a celulelor din *locus coeruleus*.

Diversele tratamente aplicate pînă în prezent au reușit să controleze doar parțial aceste manifestări secundare: reducerea dozei de levodopa,

efectuată treptat și în cantitate mică (Barbeau, 1974), dietă hipoproteică (Cotzias și colab., 1974), asocierea cu apomorfina (Papavasiliou și colab., 1974), deprenil (Birkmayer, 1972) sau bromcriptină (Calne și Teychenne, 1974).

c) *Accentuarea tulburărilor psihice*, atât ca frecvență, cât și ca intensitate, este semnalată de mulți autori (Sacks și colab., 1972; McDowell, 1972; Wolf și Davis, 1973; Barbeau și colab., 1971 c) și relevă în special o scădere a memoriei, atenției și un comportament de tip frontal; Browen și colab. (1976) notează modificări ale funcțiilor cognitive; Birkmayer (1976) găsește în creierile parkinsonienilor tratați timp îndelungat cu levodopa o creștere importantă a 5-HIAA în lichidul cefalorahidian și o depleție a serotoninei, fapt care justifică administrarea în aceste cazuri a L-triptofanului.

Accentuarea tulburărilor psihice în tratamentul de lungă durată cu levodopa este, în prezent, atribuită progresiunii afecțiunii, și nu medicației substitutive, deoarece perturbări similare sînt întîlnite și la parkinsonienii tratați numai cu anticolinergice (Damasio și Castro-Caldas, 1975).

Marsden și Parkes (1977) consideră efectele secundare enumerate (fenomenul de „on-off“, akinezia paradoxală și tulburările psihice) ca manifestări clinice noi ale evoluției naturale a bolii, avînd la bază afectarea unor noi regiuni cerebrale (formațiuni adrenergice, hipotalamice, cortex cerebral).

Calitatea supraviețuirii. În ciuda dezavantajelor întîlnite, în tratamentul de lungă durată cu levodopa trebuie reținut faptul că această medicație oferă eficiența terapeutică cea mai bună dintre toate produsele și mijloacele terapeutice actuale. Acest aspect se exprimă printr-un beneficiu inițial terapeutic ridicat pentru un număr de cca. 75% din bolnavi, păstrarea pentru 20—25% dintre aceștia a unei performanțe motorii timp de 10—15 ani, care le permite o activitate independentă și, în fine, un beneficiu terapeutic, deși în regresie față de perioada inițială, net superior fazei anterioare administrării tratamentului.

Din aceste motive se poate afirma că, *deși tratamentul cu levodopa nu duce la prelungirea vieții parkinsonienilor, el schimbă radical calitatea supraviețuirii acestora, ceea ce constituie un rezultat apreciabil.*

5.6.4.4. TRATAMENTUL CU LEVODOPA ASOCIATĂ CU INHIBITORI AI DOPADECARBOXILAZEI

Aplicarea pe scară largă a tratamentului cu levodopa a evidențiat, în scurt timp, valoarea incontestabilă terapeutică a acestuia; totodată, s-au conturat și inconveniente majore ale acestei medicații, legate în special de inducerea a numeroase fenomene secundare (fig. 182). Găsirea unor produși meniți să blocheze metabolismul extracerebral al levodopei, fără însă să influențeze nivelul dopaminei cerebrale, a constituit obiectul unor cercetări din ultimii ani.

S-au descoperit astfel două substanțe cu acțiune inhibitorie electivă asupra dopa-decarboxilazei periferice (IDD): a) benserazida [clorhidrat de 1DL-seril-2-(2, 3, 4, trihidroxibenzil)-hidrazina] și b) Carbidopa sau MSP (L- α , hidroxino-3, 4-dihidroxi- α -metilhidrocinnamică). Burkard și colab. (1962, 1964) descriu metabolismul și toxicitatea acestor substanțe: după

administrare, ele sînt rapid resorbite în tubul digestiv, atîngînd nivelul maxim în sînge după o oră și jumătate, iar eliminarea se face în totalitate după 8—14 ore, prin urină și calea digestivă. Administrarea izolată a acestor substanțe nu provoacă efecte farmacodinamice sau fiziologice apar-te, în afara blocării periferice a dopa-decarboxilazei.

În 1967, Bartholini și colab. demonstrează că aceste substanțe, aso-ciate levodopei, determină o importantă acumulare de dopamină în creier și că această proprietate ar putea fi utilizată în tratamentul parkinsonis-mului. Aceste indicații au fost în continuare sistematic studiate de Plet-cher și Bartholini (1972), care notează în concluzii următoarele proprie-tăți farmacodinamice ale acestei asocieri: a) inducerea unei inhibiții elec-tive a dopa-decarboxilazei în periferie; b) existența unui nivel mai scăzut al catecolaminelor în sîngele periferic și cord, decît în cazul întrebui-nării levodopei neasociate cu inhibitor; c) creșterea importantă a nive-lului catecolaminelor în creier și în mod special al dopaminei, ce are o

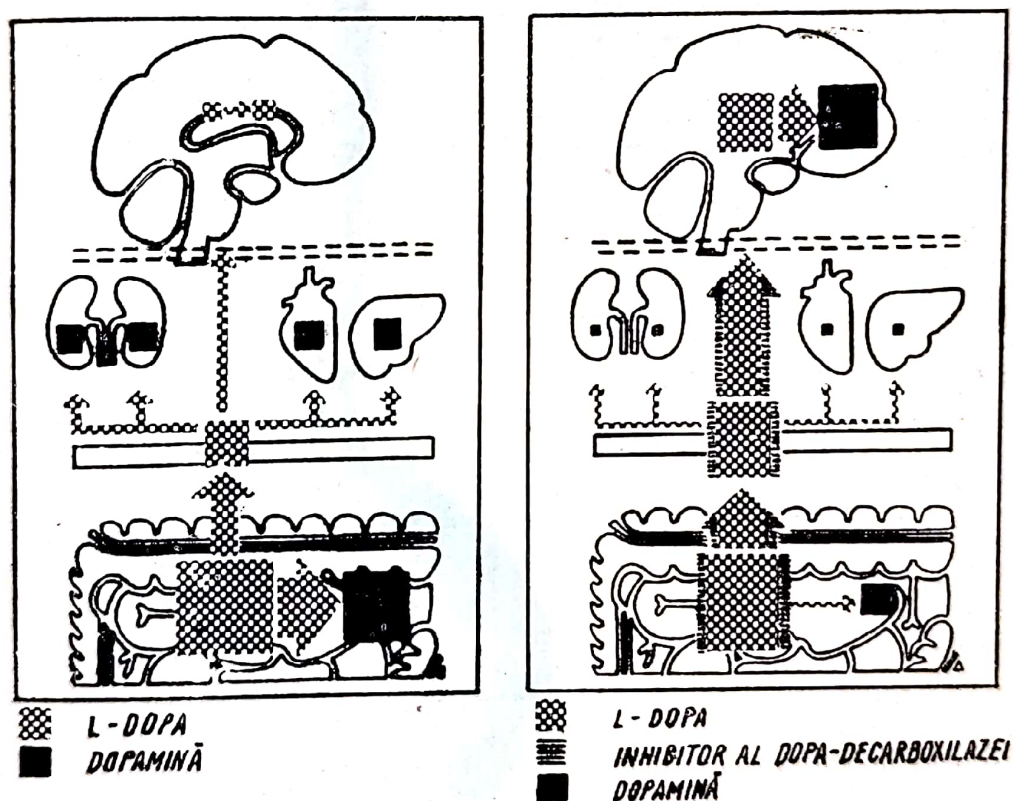


Fig. 182 — Mecanismul acțiunii inhibitorului periferic al dopa-decarboxilazei.

localizare predominantă în neostriat și substanța neagră. În consecință, IDD asociat levodopei face ca cea mai mare parte a acestora să ajungă în creier, fiind astfel necesare doze cu mult mai reduse de levodopa pentru un efect terapeutic optimal. Proporția în care trebuie asociate levodopa și IDD, precum și doza totală a acestor substanțe au fost stabilite în studiile lui Barbeau și colab. (1972) și Porter (1973).

În prezent se folosesc două tipuri de produse mai importante care conțin L-Dopa și inhibitor al dopa-decarboxilazei:

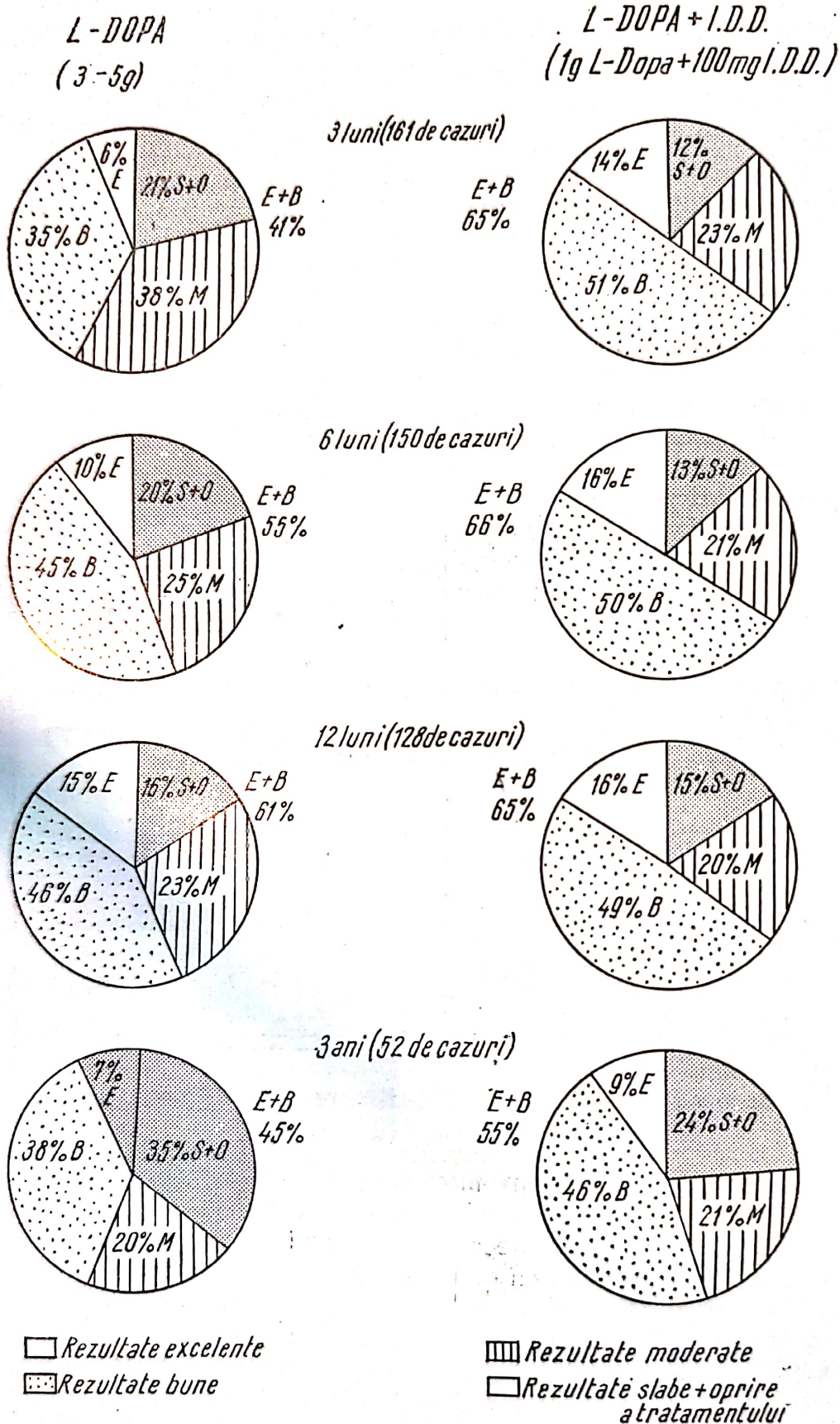


Fig. 183 — Compararea eficienței terapeutice (în grade de ameliorare) a L-Dopei și L-Dopei asociate cu inhibitor al decarboxilazei, pe o perioadă de 3 ani.

— Sinemet¹, ce conține pe tabletă 250 mg L-Dopa+25 mg Carbidopa, avînd deci o proporție de 10 : 1 și

— Madopar², ce asociază pe capsulă 200 mg (125 mg) L-Dopa+50 mg (25 mg) Benserazidă, în proporție deci de 4(5) : 1. Controalele efectuate clinic și biochimic nu relevă deosebiri semnificative între aceste două preparate (Barbeau, 1973; Pakkenberg, 1976).

Caracteristicile terapeutice ale acestor produse, experimentale în ultimii ani pe loturi semnificative de bolnavi (Birkmayer și colab., 1971; Barbeau și colab., 1971 a; Lhermitte și colab., 1971; Cotzias și colab., 1973; Rinne și colab., 1976; Cincă și colab., 1974, 1975 c) au scos în evidență avantaje incontestabile față de celelalte tratamente și în special față de terapia cu L-Dopa (fig. 183).

Toți autorii sînt de acord în a recunoaște un grad de ameliorare cel puțin echivalent, dacă nu mai ridicat, pentru tratamentul asociativ (L-Dopa+IDD) comparativ cu cel obținut prin doze ridicate de levodopa; de notat faptul că toate manifestările clinice sînt semnificativ influențate.

În această combinație, doza eficientă medie a levodopei este redusă în general la 1/5, fiind utilizată de obicei o cantitate de 600—800 mg/zi, față de o doză de cca. 3—6 g/zi, în terapia neasociată a levodopei.

Efectul terapeutic al levodopei+IDD se instalează cu mult mai rapid decît în cazul levodopei (fig. 184). Primele semne de ameliorare sînt

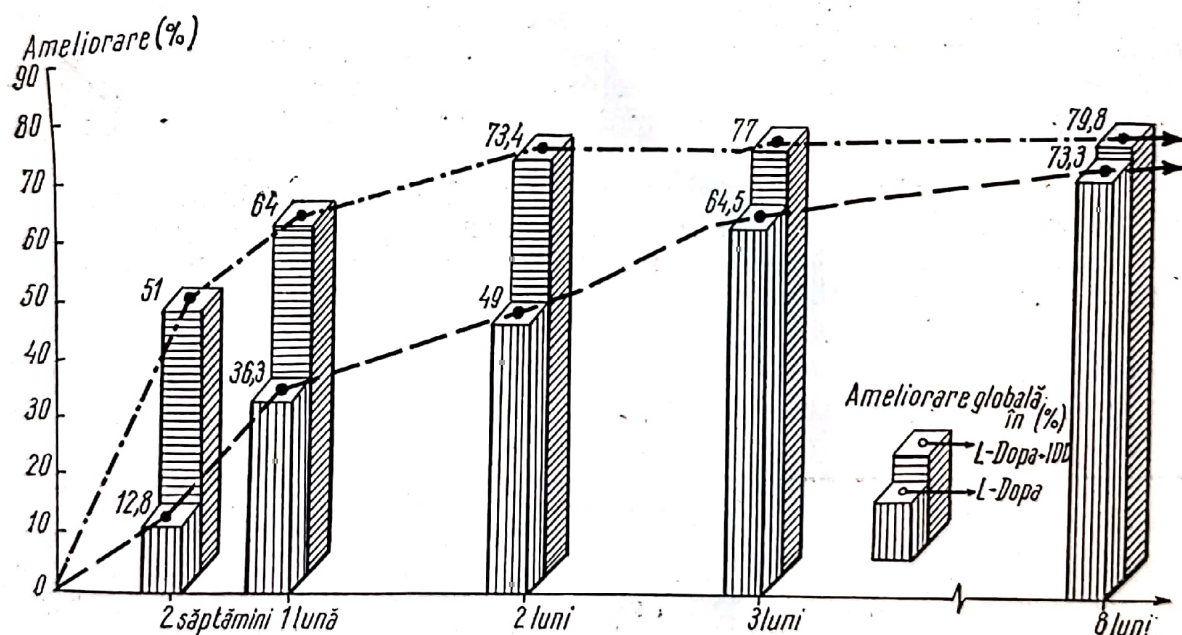


Fig. 184 — Compararea evoluției în timp a efectelor terapeutice ale L-Dopei și L-Dopei asociate cu inhibitor al dopa-decarboxilazei.

constatate deja după o săptămînă de la începutul tratamentului și devin evidente la o lună. Această diminuare a timpului de latență terapeutică face posibilă, cel puțin parțial, atingerea mai rapidă a unei doze optime eficiente.

¹ Sinemet — producător „Merck Sharp & Dohme“, S.U.A.

² Madopar — producător „F. Hoffmann — La Roche“, Basel.

Se constată o reducere importantă a fenomenelor secundare, în special a celor gastrointestinale și cardio-vasculare. Monitorizarea ECG la 22 de parkinsonieni a relevat o ameliorare netă în 68% din cazuri a aritmiilor cardiace sub tratamentul asociativ, în comparație cu levodopa izolat. Tulburările psihice secundare înregistrează o scădere evidentă în primele luni de tratament asociativ, apărînd însă cu aceeași frecvență ca și în tratamentul cu levodopa izolat după 10—12 luni. Această dinamică s-ar putea explica prin înlăturarea perturbărilor de tipul psihozelor toxice din faza inițială, odată cu reducerea dozei de levodopa (Malitz și Kanzler, 1971).

Mișcările involuntare se mențin la același nivel crescut de incidență, după unii autori notîndu-se chiar o accentuare a frecvenței acestora (Barbeau, 1973 a; Rinne, 1976; Cincă și colab., 1975 c, d). Barbeau (1973) găsește că în această terapeutică asociativă mișcările involuntare apar mai devreme (în jurul lunii a treia), însă durata secusei diskinetice este mai redusă decît în tratamentul simplu cu L-Dopa. Examenle paraclinice de rutină nu evidențiază deosebiri importante între cele două tipuri de terapie, notîndu-se valori mai crescute pentru transaminaze și fosfataze alcaline (Zigler și colab., 1971). Fenomenele secundare ce apar pot fi reduse sau înlăturate prin scăderea dozei (de regulă cu 125 mg), întreruperea tratamentului fiind impusă doar în cazuri excepționale.

Se notează faptul că doza optimă eficientă poate fi atinsă și menținută la un număr mai mare de bolnavi datorită scăderii importante a fenomenelor secundare. Acest lucru explică și rezultatele excepționale și bune observate într-o proporție mai mare decît la celelalte tipuri de tratament.

Mulți autori relevă, de asemenea, faptul că un număr mult mai mare de pacienți beneficiază de această terapeutică, ea putînd include categoriile acelor ce nu reacționează mulțumitor sau prezintă intoleranță la levodopa.

TABELUL XX

Incidența fenomenelor secundare în tratamentul cu L-dopa comparativ cu L-dopa + IDD

Nr. crt.	Efecte secundare	Autori, an, nr. observațiilor							
		TISSOT și GAUTIER (1971)		PAPAVA-SILIOU, COTZIAS și colab. (1972)		WASILEW-SKI (1975)		CINCA și colab. (1974)	
		L-Dopa 209 cazuri	L-Dopa +IDD 100 cazuri	L-Dopa 26 cazuri	L-Dopa +IDD 26 cazuri	L-Dopa 21 cazuri	L-Dopa +IDD 24 cazuri	L-Dopa 50 cazuri	L-Dopa +IDD 50 cazuri
1	Grețuri și vărsături	40,1 %	32 %	69,3 %	53,8 %	29 %	11,9 %	64 %	28 %
2	Tulburări cardio-vasculare	22 %	15 %	23,1 %	23,1 %	47,1 %	8,6 %	18 %	5,6 %
3	Tulburări psihice	23,9 %	25 %	19,2 %	23,1 %	57,8 %	20,9 %	12 %	15 %
4	Mișcări involuntare anormale	33 %	21 %	84,6 %	96,1 %	19 %	37 %	28 %	35 %

Se constată o reducere importantă a *fenomenelor secundare*, în special a celor gastrointestinale și cardio-vasculare. Monitorizarea ECG la 22 de parkinsonieni a relevat o ameliorare netă în 68% din cazuri a aritmiilor cardiace sub tratamentul asociativ, în comparație cu levodopa izolat. Tulburările psihice secundare înregistrează o scădere evidentă în primele luni de tratament asociativ, apărind însă cu aceeași frecvență ca și în tratamentul cu levodopa izolat după 10—12 luni. Această dinamică s-ar putea explica prin înlăturarea perturbărilor de tipul psihozelor toxice din faza inițială, odată cu reducerea dozei de levodopa (Malitz și Kanzler, 1971).

Mișcările involuntare se mențin la același nivel crescut de incidență, după unii autori notându-se chiar o accentuare a frecvenței acestora (Barbeau, 1973 a; Rinne, 1976; Cincă și colab., 1975 c, d). Barbeau (1973) găsește că în această terapeutică asociativă mișcările involuntare apar mai devreme (în jurul lunii a treia), însă durata secusei diskinetice este mai redusă decât în tratamentul simplu cu L-Dopa. Examenelor paraclinice de rutină nu evidențiază deosebiri importante între cele două tipuri de terapie, notându-se valori mai crescute pentru transaminaze și fosfataze alcaline (Zigler și colab., 1971). Fenomenele secundare ce apar pot fi reduse sau înlăturate prin scăderea dozei (de regulă cu 125 mg), întreruperea tratamentului fiind impusă doar în cazuri excepționale.

Se notează faptul că doza optimă eficientă poate fi atinsă și menținută la un număr mai mare de bolnavi datorită scăderii importante a fenomenelor secundare. Acest lucru explică și rezultatele excepționale și bune observate într-o proporție mai mare decât la celelalte tipuri de tratament.

Mulți autori relevă, de asemenea, faptul că un număr mult mai mare de pacienți beneficiază de această terapeutică, ea putând include categoriile acelor ce nu reacționează mulțumitor sau prezintă intoleranță la levodopa.

TABELUL XX

Incidența fenomenelor secundare în tratamentul cu L-dopa comparativ cu L-dopa + IDD

Nr. crt.	Efecte secundare	Autori, an, nr. observațiilor							
		TISSOT și GAUTIER (1971)		PAPAVA-SILIOU, COTZIAS și colab. (1972)		WASILEWSKI (1975)		CINCĂ și colab. (1974)	
		L-Dopa 209 cazuri	L-Dopa +IDD 100 cazuri	L-Dopa 26 cazuri	L-Dopa +IDD 26 cazuri	L-Dopa 21 cazuri	L-Dopa +IDD 24 cazuri	L-Dopa 50 cazuri	L-Dopa +IDD 50 cazuri
1	Grețuri și vărsături	40,1 %	32 %	69,3 %	53,8 %	29 %	11,9 %	64 %	28 %
2	Tulburări cardio-vasculare	22 %	15 %	23,1 %	23,1 %	47,1 %	8,6 %	18 %	5,6 %
3	Tulburări psihice	23,9 %	25 %	19,2 %	23,1 %	57,8 %	20,9 %	12 %	15 %
4	Mișcări involuntare anormale	33 %	21 %	84,6 %	96,1 %	19 %	37 %	28 %	35 %

Posologia inițială recomandă o tabletă de 250 mg/zi ($1/2$ tabletă de 2 ori/zi) timp de trei zile, după care se va crește la 3 zile cu câte 125 mg, pînă se atinge doza optimă de întreținere. În majoritatea situațiilor, doza eficientă se situează între 3 și 6 tablete a 250 mg, administrate fracționat în 3—4 prize, nedepășindu-se de regulă 8 tablete. Această doză trebuie adaptată fiecărui caz și trebuie reținut, de asemenea, faptul că în cazul cînd intervin fenomene secundare supărătoare se va opri creșterea dozei sau se va reduce. Cînd efectele secundare dispar sau pot fi tolerate, se va reîncepe creșterea dozei, însă cu un ritm mai lent (1 tabletă la 5—6 zile).

În cazurile în care este indicată trecerea de la terapia cu levodopa la cea asociativă, se va opri tratamentul cu levodopa singur, timp de 8 ore, după care se va administra o doză de Sinemet sau Madopar, corespunzătoare la 25% din doza de levodopa utilizată anterior (cîte 1 tabletă de Medopar sau Sinemet a 250 mg pentru fiecare 1 000 mg levodopa). Bolnavul trebuie urmărit timp de o săptămînă și, dacă este necesar, se va crește treptat în continuare posologia cu cîte 1 tabletă la 3 zile, pînă ce se obține efectul optim.

Ajustările dozelor în faza inițială, ca și după stabilirea dozei de întreținere, în cazul tratamentului asociativ, sînt cu mult mai rare decît la tratamentul cu levodopa, ceea ce permite o maniabilitate mai ușoară, îngăduind aplicarea lui mult mai largă și în practica ambulatorie.

Ca și pentru orice terapeutică substitutivă, tratamentul trebuie să fie sub supraveghere continuă clinică și periodică (similară cu levodopei), întreruperea sa reștabilind rapid deficitul clinic parkinsonien, fără să determine fenomene de sevraj.

Contraindicațiile și incompatibilitățile unor medicamente în tratamentul cu levodopa plus inhibitor al dopadecarboxilazei sînt identice cu cele expuse la tratamentul cu levodopa. O singură excepție importantă trebuie reținută, și anume faptul că vitamina B₆ (contraindicată în tratamentul cu levodopa) poate fi indicată în acest tratament asociativ (Klawans și colab., 1971; Fann, 1974). Față de contraindicațiile menționate la tratamentul cu levodopa, se adaugă pentru această terapeutică interdicția de a fi administrată la persoane sub 25 de ani, deoarece studiile de toxicologie cronică pe animale au găsit deformări ale scheletului, care s-au dovedit a fi provocate de substanțe inhibitoare din medicament. Ea produce modificări scheletice numai în prezența cartilajelor de creștere neînchise.

5.6.4.5. TERAPEUTICA CU PRODUSE AGONISTE DOPAMINERGICE

Tratamentul cu levodopa, deși este considerat ca avînd în prezent eficiența terapeutică cea mai bună, rămîne totuși dezavantajat de faptul că un număr de cca. 25—30% din bolnavi nu răspund satisfăcător.

Pentru a înlătura aceste neajunsuri, Carlsson, în concluziile Simpozionului de parkinsonism de la Bel-Air (1970), arată că viitoarele cerce-

tări menite să aducă noi sinteze de produse, cu efecte superioare în parkinsonism, trebuie să exploreze următoarele posibilități:

- A. Agenți cu efect de potențare asupra metabolismului levodopei:
 - 1. Inhibitori periferici ai dopa-decarboxilazei
 - 2. Inhibitori MAO și/sau COMT
 - 3. Activatoare ale eliberării DA
- B. Noi produse anticolinergice
- C. Substanțe analoge levodopei
- D. Produse stimulatoare directe ale receptorilor DA
- E. Inhibitori de β -hidroxilază

Dintre aceste domenii, pînă în prezent, preocupările legate de sintetizarea inhibitorilor dopa-decarboxilazei periferice s-au dovedit extrem de fructuoase.

Cercetări laborioase experimentale și clinice s-au efectuat în ultimii ani și în alte domenii prevăzute de Carlsson. Ele au reușit să aducă în centrul preocupărilor actuale o serie de noi produse, care, după o experimentare clinică mai largă, vor completa probabil arsenalul terapeutic antiparkinsonian.

Inhibitorii monoaminoxidazelor (IMAO) au fost introduși inițial în asociere cu levodopa de Birkmayer și Hornykiewicz (1962), considerînd că sînt utili prin acțiunea lor de reducere a catabolizării rapide a dopaminei și de înlăturare a unor metaboliți intermediari; beneficiile terapeutice moderate și efectele secundare frecvente au dus însă la abandonarea acestei asocieri.

Modificările aflate în fenomenele de „on-off”, și anume diminuarea capacității de stocare a DA din cauza unei metabolizări rapide de către MAO și COMT (Lancaster și colab., 1973; Birkmayer și colab., 1975; Zeller și colab., 1976), au constituit premisele reintroducerii acestui inhibitor în combinație cu Madopar (sau Sinemet) ca produs antikinetic.

L-Deprenil reprezintă prototipul acestor produse și constituie un inhibitor selectiv al MAO de „tipul B”, care acționează (spre deosebire de „tipul A”) în creier și predominant asupra metabolismului DA (Youdim și colab., 1976; Housley, 1976). Dozele întrebuintate au variat între 5 și 10 mg, fiind administrate de regulă în priză unică, i.v. dimineața. Efectul se instalează rapid, după 30—60 de minute, și durează 1—3 zile.

Birkmayer și colab. (1976, 1977) demonstrează că asocierea L-Deprenilului la terapia cu Madopar îmbunătățește semnificativ fenomenele clinice. Astfel, scorul de dizabilitate sub Madopar apreciat la 220 de bolnavi, cu valoare medie de $46,50 \pm 3,03$, scade la $32,82 \pm 2,72$. Acești autori nu constată după 27 de luni fenomene de scădere a eficienței terapeutice. În 14% din cazuri nu s-au înregistrat beneficii terapeutice. Fenomenele secundare prezintă o frecvență de 13% diskinezii, 12,8% tulburări psihice, 7% greață și 4,8% hipotensiune ortostatică. După autorii susmenționați, se pare că L-Deprenilul ar acționa asupra sistemului dopaminergic nigro-striatal, furnizînd o creștere a DA. Csanda și colab. (1978) notează, de asemenea, rezultate bune.

Faptele sugerează că L-Deprenilul își justifică utilitatea în combinație cu inhibitorii dopa-decarboxilazei pentru ameliorarea fenomenelor de „on-off”, ca și pentru acțiunea psihostimulantă în tulburările depre-

sive ale acestor bolnavi. Ca tratament de lungă durată, socotim că datele sînt încă reduse pentru a permite o indicație certă.

Produsele stimulative ale receptorilor dopaminergici au apărut în terapia parkinsoniană, ca urmare a posibilităților farmacologice de separare a receptorilor dopaminergici în funcție de capacitatea lor de a răspunde printr-o acțiune excitatorie sau de blocaj la diverse substanțe. Pentru a putea fi încadrate în medicația antiparkinsoniană, aceste produse trebuiau să îndeplinească două condiții: a) să posede o acțiune selectivă pe receptorii dopaminergici care au o reactivitate anormală și b) să nu influențeze acțiunea dopa-decarboxilazei. În ultimii ani s-au testat experimental și clinic trei astfel de produse.

— *Bromocriptina* (2-Br- α -ergocriptina) constituie un derivat de ergotină cu acțiune directă de stimulare a receptorilor dopaminergici (Fuxe și colab., 1974; Miyamoto și colab., 1973); ea reduce prolactina serică, fapt care a determinat pentru prima oară întrebuintarea ei în galactoree (Pozo și colab., 1972).

Primele lucrări ale lui Teychenne și colab. (1973) și Calne și colab. (1974 a, b) au demonstrat că dozele mari au o acțiune netă antiparkinsoniană. Posologia uzuală este de 35—80 mg/zi, administrată oral în 2—3 prize. Cercetările sistematice ale lui Kartznien și colab. (1976), efectuate prin metoda de „dublu-orb”, arată că prin asocierea bromcriptinei se poate reduce cu 74% doza de levodopa sau Sinemet; scorul general pentru dizabilitate s-a dovedit a fi semnificativ ameliorat, cu beneficii în rigiditate, tremor, mers, scris și dexteritatea gestuală. Ei notează la 75% din bolnavii tratați o ameliorare de 26%; 15% din pacienți rămîn neschimbați și numai 10% se agravează. Fenomenele secundare sînt similare cu cele ale tratamentului cu levodopa, notîndu-se în plus cefalee, halucinații vizuale și oboseală accentuată. A fost utilizată, cu rezultate bune, în manifestările de „on-off” (Kartznien și Calne, 1976). Gerlack (1976) afirmă că Madoparul este superior bromcriptinei, iar Lieberman și colab. (1976) găsesc o ameliorare globală semnificativă pentru bromcriptină, în special pentru fenomenele bradikinetice.

Datele prezentate se pare că justifică utilitatea aplicării bromcriptinei (izolat sau în combinație) în sindroamele parkinsoniene, urmînd a se vedea comportarea ei în tratamentele de lungă durată.

— Un produs similar este *Lergotilul*, experimentat clinic doar de Lieberman și colab. (1975, 1976), care notează o eficiență clinică, în special pentru tremor și bradikinezie, avînd comparativ cu bromcriptina efecte secundare mai reduse, cu excepția hipotensiunii ortostatice. Spre deosebire de bromocriptină, care constituie un reziduu de acid lysergic și peptidă triciclică, Lergotilul nu conține gruparea peptidică (Hungens și colab., 1974).

— *Terapia cu polipeptide* are ca prototip tripeptida *L-prolip*, *L-leucyl-glycin-amida*, care s-a dovedit a avea acțiune inhibitorie asupra hormonului melanocit. Denumirea prescurtată — PLG (MIF) (PLG=prolyl-leucyl-glycin amidă; MIF — factor inhibitor asupra hormonului melanocit) — desemnează inițialele proprietăților acestei substanțe. Premisele care au determinat descoperirea acesteia s-au bazat pe faptul că hormonul stimulator de melanocite (MSH) a produs o exacerbare rapidă a tabloului clinic la parkinsonieni și că nivelul MSH este crescut la acești

bolnavi (Suster și colab., 1973; Cotzias și colab., 1967 a). Produsul a fost sintetizat de Nair și colab. (1971) și are o acțiune directă de stimulare a receptorilor dopaminergici (Barbeau și colab., 1969 b, 1975, 1976 b).

Primele experimentări în care s-a utilizat o doză mare (1 000—1 500 mg/zi) nu au permis să se observe beneficii clinice importante, care să permită introducerea produsului pe scară largă (Kastin și Barbeau, 1972; Woods și Chase, 1973; Fischer și colab., 1974). Ulterior, Barbeau și Kastin (1976), administrând doze mici (200 mg/zi), la început i.v. și pe urmă oral, au demonstrat că produsul determină, prin asocierea lui cu levodopa, o creștere a performanțelor motorii de la 21 la 44%; aceste efecte s-au dovedit mai importante asupra rigidității și tremorului. Pe lângă performanțele motorii, se mai notează o claritate mai evidentă în gândire, ameliorarea memoriei și o dispoziție generală mai plăcută.

Cercetările trebuie bineînțelese experimentate pe loturi mai mari de bolnavi și perioade mai îndelungate; ele constituie însă o primă demonstrație a acțiunii neurologice a unui peptid hipotalamic, deschizând în acest domeniu de frontieră un câmp larg de cercetări fascinante pentru viitor.

— *Apomorfina*, cunoscută prin acțiunea ei antitremorigenă, a fost utilizată inițial la parkinsonieni de către Schwab și colab. (1951), Srupler și Uexküll (1953), dar a fost abandonată datorită multiplelor sale efecte secundare. Odată cu descoperirea de către Ernst (1967) a efectului stimulator asupra receptorilor dopaminergici din striat, s-au intensificat cercetările privind sintetizarea unui compus al apomorfinei, care să stimuleze acțiunea striatală și să diminueze acțiunea sa asupra centrului emetic. Un astfel de produs a fost utilizat de Cotzias și colab. (1970), Dūby și colab. (1972), sub forma N-propilnorapomorfinei.

Primele cercetări au evidențiat efecte clinice semnificative asupra rigidității, akineziei, cu blocarea tremorului, care însă nu durau decât cca. 90 de minute după injecția de apomorfina, administrată subcutanat (0,5 g). Autorii notează, de asemenea, oprirea diskineziilor și fenomenelor de „on-off” din tratamentul cu levodopa, beneficiu cu durată limitată. Administrarea cronică a evidențiat de asemenea fenomene secundare foarte neplăcute: grețuri și vărsături (70,6%), hipotensiune arterială (85,7%), amețeli (52,9%), la care se adaugă și o uremie reversibilă.

Cercetările din ultimii ani ale lui Cotzias și Papavasiliou (1976) au reușit să prelungească efectul terapeutic și reducerea fenomenelor secundare prin utilizarea unor doze reduse, care sînt mărite în mod treptat, ajungîndu-se la 160—600 mg/zi. Din datele sus-menționate, apomorfina poate fi utilizată în cazuri severe de fenomene diskinetice sau de „on-off”, administrînd doze orale reduse, care să nu producă fenomene secundare severe. Viitoarele eforturi trebuie dirijate pentru sintetizarea unor noi compuși la care să se realizeze reducerea handicapului manifestărilor adverse și permanentizarea efectului important antitremorigen, putînd astfel controla simptomul cel mai greu influențabil de medicația actuală.

— *Piribedil* [1-(2”pyrimidyl)-4-piperonyl-piperazină] constituie un produs cu acțiune pe receptorii dopaminergici (Corrodi și colab., 1972). Administrarea Piribedilului la primate cu leziuni tegmentale a determinat suprimarea tremorului (Goldstein și colab., 1974), oferind astfel premisele aplicării lui clinice (Chase și colab., 1974; Lieberman și colab.,

1978). Dozele au variat între 100 și 250 mg/zi. Autorii sus-menționați notează că administrarea izolată a produsului determină o eficiență terapeutică cu o medie de ameliorare generală de 30%, relevând fenomene secundare de tipul diskineziilor (50%), tulburări gastrointestinale (40%), tulburări comportamentale (31,20%) și hipotensiune (25%).

Eficacitatea antiparkinsoniană a Piribedilului, comparativ cu a levodopei sau a Sinemetului, a fost net inferioară; primul preparat prezintă un beneficiu terapeutic de 30% ameliorări, față de 51—60% pentru celelalte preparate.

5.6.4.6. TERAPIA ADJUVANTĂ

Terapia adjuvantă este destinată combaterii simptomatice a unor manifestări cu caracter jenant ce pot apărea în tabloul clinic al parkinsonienilor:

- astenia, de care se plâng mulți bolnavi, poate fi influențată de amfetamine (Benzedrină — 30 mg/zi; Centedrină 30 mg/zi) sau Piracetam (Nootropil — 800 mg/zi);

- manifestările depresive apar frecvent, în special în formele akinetice; sînt controlate cu imipramină (Antideprin — 50—75 mg/zi) sau amitriptilină (Teperin — 50—75 mg/zi);

- insomnia poate fi combătută cu benzodiazepină (Nitrazepam — 50 mg, seara) sau amital sodic (Dormital — 200 mg, seara);

- durerile și paresteziile pot fi controlate satisfăcător cu prometazină hidroclorică (Romergan — 60 mg/zi), asociată cu Fasconal (1 tabletă de 2—3 ori/zi), sau, în cazuri grave, Pentazocin (Fortral 50 mg/zi);

- akatisia, însoțită de regulă de dureri și paretezii, este influențată de tranchilizante de tipul Diazepam (30 mg/zi), promazină hidroclorică (Romtiazin — 90 mg/zi) sau tioridazin (50 mg/zi), asociată cu un hipnotic moderat (amital sodic);

- în tulburările secretorii și vasomotorii sînt folosite produsele de beladonă, scopolamină sau atropină;

- în cazurile în care tremorul este puțin influențat, se poate asocia Propranololul (60—240 mg/zi).

5.6.4.7. PRINCIPALELE PROBLEME ALE CONDUITEI TERAPEUTICE ANTIPARKINSONIENE

a) **Evaluarea exactă a tabloului clinic** al sindroamelor parkinsoniene constituie în prezent o cerință unanim acceptată. Ea s-a impus din mai multe motive: variabilitate accentuată a deficitelor; necesitatea existenței unor criterii identice în aprecierea evoluției bolii, care să permită stabilirea gradului de ameliorare sau agravare; în fine, posibilitatea comparării rezultatelor bazate pe o metodologie similară.

Realizarea acestei cerințe se efectuează în prezent prin întocmirea unor fișe speciale de examinare a bolnavilor, care au la bază criteriile de cuantificare a gradului de deficit pentru diversele simptome clinice și performanțe motorii; fișa prevede un anumit scor pentru diversele deficite și un scor total maxim.

Acest gen de evaluare a fost utilizat pentru prima dată de Webster, avînd la bază cuantificarea unor parametri de abilitate motorie pentru dexteritatea mîinii, performanţele în mers, vorbit etc. Ulterior, s-au preconizat metodologii mai complexe, care permit o obiectivare a deficitelor motorii şi clasificarea în diverse grade (McDowel şi colab., 1970; Duvoisin, 1971 a; Markham, 1971 b).

În clinica neurologică a Spitalului „Colentina”, s-a întrebuiţat din 1970 o fişă standard, care cuprindea evaluarea cifrică a gravităţii principalelor simptome, precum şi a deficitelor funcţionale legate de mers, imbrăcat, spălat, alimentaţie, vorbire, scris, comportamentul psihic general; ea a fost completată cu teste de laborator. Această evaluare a fost efectuată la internare şi ulterior la intervale regulate de timp, de acelaşi medic. Severitatea bolii a fost clasificată în patru grade, iar beneficiul ameliorărilor clinice a fost împărţit în cinci categorii. Rezultatele obţinute prin procedee de analiză transversală sau longitudinală au fost prelucrate matematic. Fişa este prezentată la sfîrşitul capitolului (anexa I).

b) **Valoarea terapeutică a diverselor medicamente antiparkinsoniene** este diferită. Aşa cum rezultă din figura alăturată (fig. 185), se constată următoarea ordine crescîndă a eficienţei terapeutice:

— anticolinergicele produc o ameliorare clinică globală de 31,3%, influenţînd în special rigiditatea şi mai puţin tremorul şi akinezia;

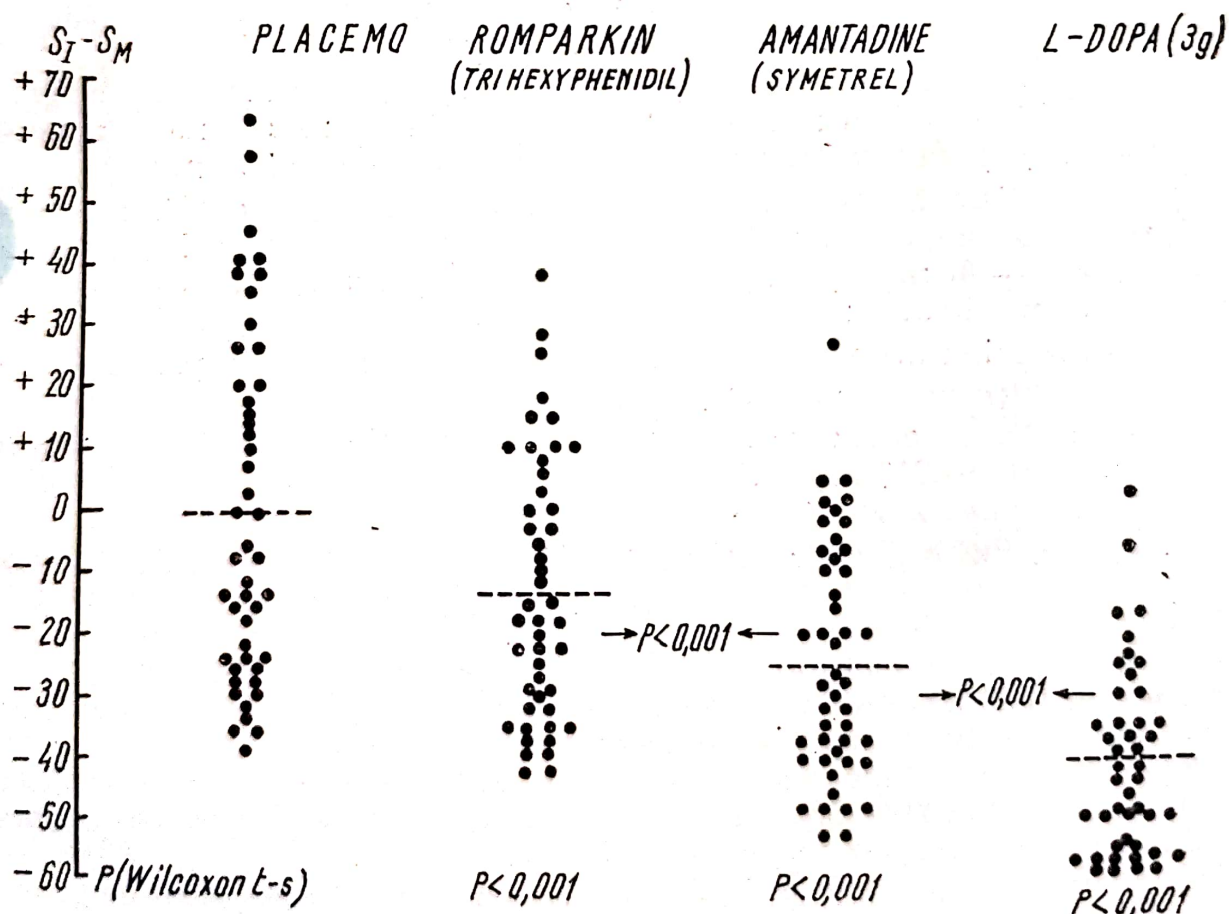


Fig. 185 — Valoarea comparativă a diverselor produse antiparkinsoniene (Romparkin, Amantadină, L. Dopa), raportate la placebo: linia orizontală indică scorul mediu; punctele indică scorul individual; scăderea scorului reflectă ameliorarea clinică.

— amantadina realizează un beneficiu terapeutic global de 43,1%, cu ameliorări mai evidente asupra rigidității și akineziei. Valoarea terapeutică este redusă de fenomenele de epuizare ce apar la cca 30% din cazuri după 3—6 luni de tratament;

— levodopa posedă eficiența terapeutică cea mai ridicată, exprimată într-o ameliorare globală de 73,3%, cu influențe semnificative asupra principalelor simptome parkinsoniene; instalarea tardivă a efectului optim și, mai ales, frecvența și multitudinea fenomenelor secundare constituie dezavantajele majore ale acestui produs;

— levodopa+inhibitor al dopa-decarboxilazei posedă calități terapeutice similare cu ale levodopei (ameliorare globală de 79,8%), iar în plus are avantajul unei instalări mai rapide a efectului terapeutic și o

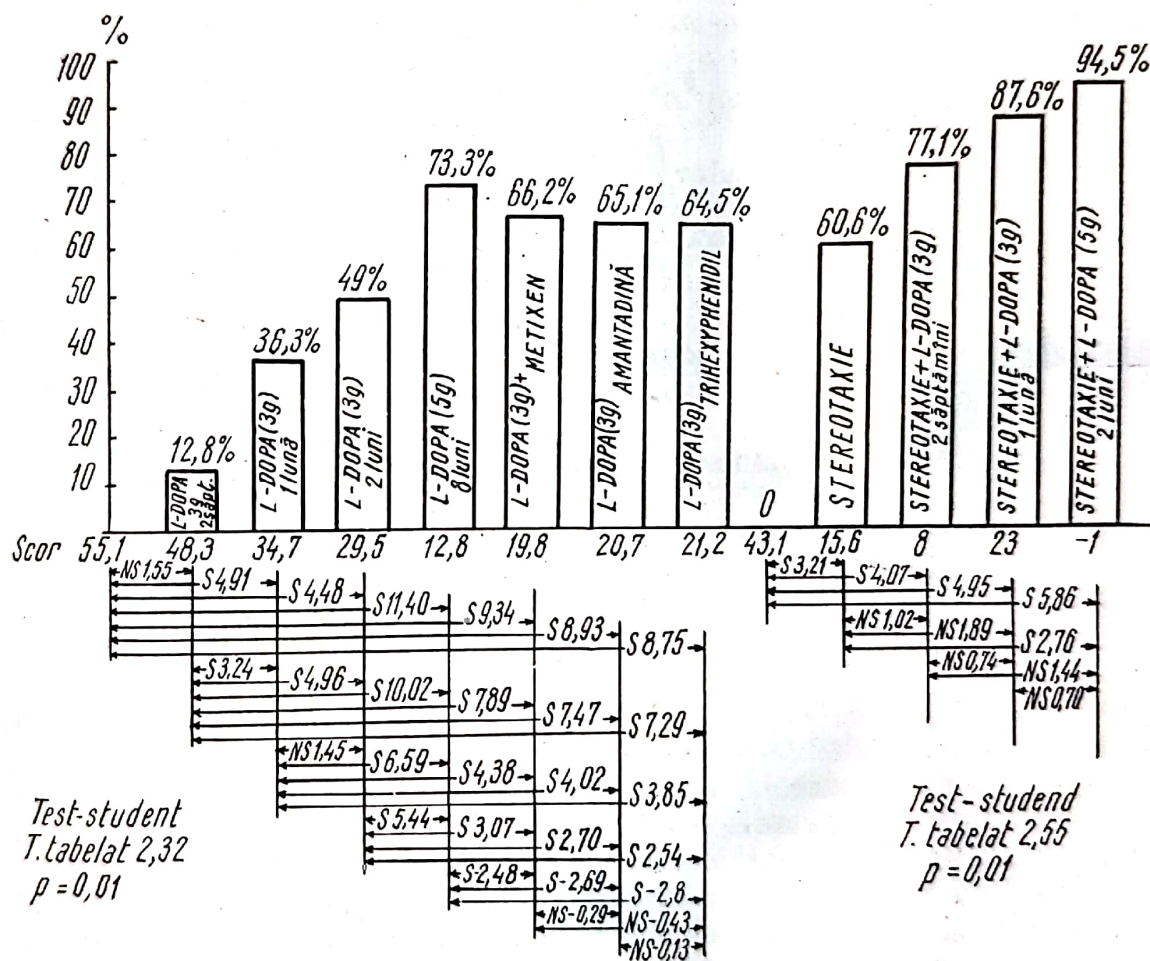


Fig. 186 — Eficiența terapeutică a diverselor tratamente medicamentoase și chirurgicale (ameliorarea globală este reprezentată în coloane).

reducere simțitoare a fenomenelor secundare digestive și cardio-vasculare; prezintă ca dezavantaj frecvența ridicată a mișcărilor involuntare și a manifestărilor psihice (fig. 186);

— dintre preparatele agoniste dopaminergice, rețin atenția prin eficiența terapeutică și fenomenele secundare reduse L-Deprenilul (IMAO) și bromcriptina; preparatele necesită însă o experimentare clinică mai largă ulterioară (fig. 187).

c) Indicațiile tipurilor de tratament în diverse forme etiologice și stadii de gravitate a sindroamelor parkinsoniene. Deși tratamentul anti-parkinsonian presupune o adaptare individuală, considerăm necesar a prezenta o indicație orientativă generală a tipurilor de tratament pentru aceste sindroame:

— în formele incipiente, cu o simptomatologie moderată, este indicat tratamentul cu anticolinergice (Romparkin), administrate izolat sau în combinație cu amantadina (Viregyt). Rațiunea acestei indicații se bazează pe faptul că aceste preparate, și în special în combinație, aduc o ameliorare semnificativă a simptomelor principale parkinsoniene, induc fenomene secundare minore, permițând astfel continuarea activității profesionale în condiții mulțumitoare. Introducerea levodopei este justificată

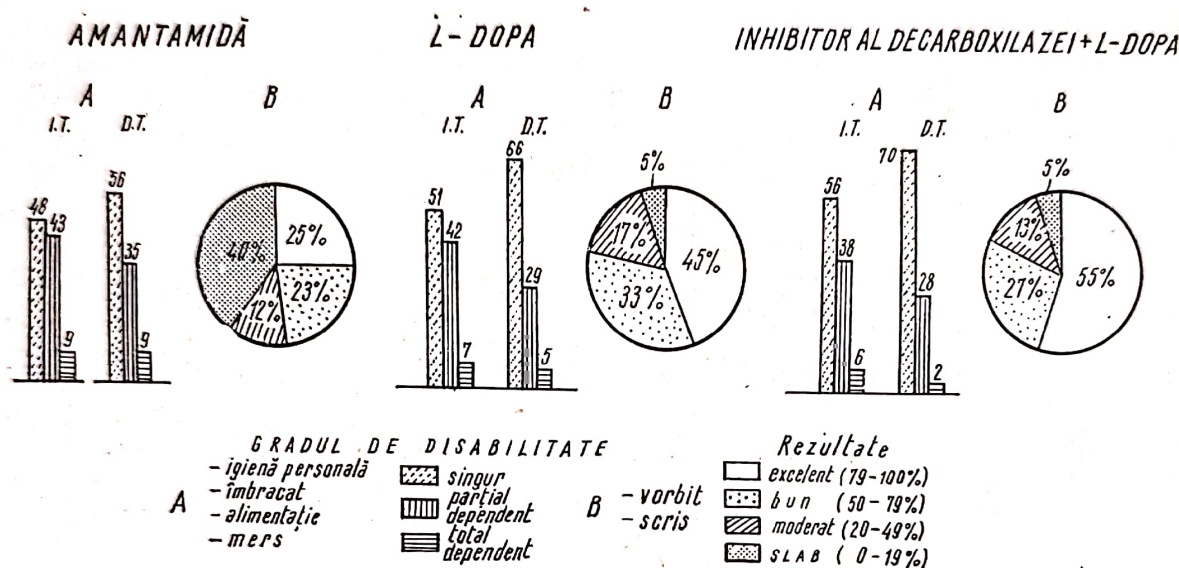


Fig. 187 — Gradul de recuperare funcțională după diverse tratamente medicamentoase (A, B).

numai în cazurile în care fenomenele clinice nu sînt controlate satisfăcător prin anticolinergice și/sau amantadină;

— în formele medii, cu deficiențe funcționale în mers, îmbrăcat, alimentație, vorbire și scris este indicat tratamentul cu levodopa, izolată sau în combinație cu inhibitori ai dopa-decarboxilazei. Anticolinergicele și amantadina se vor adăuga în momentul cînd apar fenomene secundare involuntare (și trebuie redusă doza) sau cînd se observă, după 2—3 ani, fenomene de scădere a eficienței terapeutice. În cazurile în care apar fenomenele de intoleranță sau lipsă de eficiență la levodopa sau Madopar (Sinemet), se va recurge la preparatele agoniste dopaminergice, în special la bromcriptină sau Deprenil; cînd, din diverse motive, aceste preparate nu pot fi aplicate, se recurge la anticolinergice+amantadină;

— în formele severe, din cauza fenomenelor secundare care cresc odată cu severitatea bolii, se indică același tip de terapie, ca și în formele precedente (medii), fiind necesare o creștere mai lentă a dozei și o cantitate finală mai mică; beneficiul terapeutic de regulă este redus;

— formele severe cu demență prezintă dificultăți mari de tratament, din cauza necesității de a abandona rapid tratamentul cu levodopa izolat

sau în combinație, datorită apariției fenomenelor secundare masive. De regulă tratamentul se limitează la amantadină, asociată, dacă este posibil, cu anticolinergice;

— bolnavii de vîrstă înaintată, de regulă peste 70 de ani, pot beneficia uneori de terapia cu levodopa sau Madopar (Sinemet); cînd acest tip nu este posibil de urmat, se recurge la anticolinergice. Amantadina este indicată în cazurile în care apare o confuzie și/sau alte tulburări psihice secundare celor două produse sus-amintite. Creșterea dozelor se va efectua mai încet decît în cazurile obișnuite;

— parkinsonismul neuroleptic, spre deosebire de toate celelalte sindroame parkinsoniene, avînd ca mecanism patogenic blocarea receptorilor dopaminergici, are ca tratament electiv produsele anticolinergice (vezi „Sindroame parkinsoniene induse medicamentos“).

d) Principii generale de conduită. Găsirea celui mai eficient preparat și fixarea posologiei optime nu constituie un act atît de simplu cum se afirmă. Rezolvarea acestei probleme în condiții cît mai bune necesită respectarea anumitor măsuri:

— începerea tratamentului cu doze mici, care vor fi crescute treptat la cîteva zile; apariția fenomenelor secundare necesită oprirea creșterii dozei sau reducerea temporară a acesteia;

— doza zilnică va fi fracționată într-un număr de prize, cu atît mai mare, cu cît cantitatea medicamentului pe zi este mai ridicată. În special pentru levodopa este necesară o fracționare maximă a dozelor, pentru a preveni fenomenele secundare și a avea un randament cît mai constant terapeutic;

— este de dorit a nu se schimba fără motiv un medicament eficient cu o posologie stabilită;

— în caz de diminuare a eficienței terapeutice sau de intoleranță, apare necesitatea introducerii unui nou medicament sau a unui tratament asociativ cu mai multe produse antiparkinsoniene;

— introducerea unor noi produse antiparkinsoniene nu trebuie să ducă la suprimarea bruscă a medicamentului anterior, deoarece se pot produce agravări importante (Laplane și Dordain, 1970);

— tratamentul polimedicamentos, cu diverse produse antiparkinsoniene, este în prezent recunoscut de majoritatea autorilor ca avînd un beneficiu suplimentar terapeutic față de terapia monomedicamentoasă (fig. 188). Cea mai eficientă combinație o oferă asocierea anticolinergicilor tratamentului cu levodopa (Hughes și colab., 1971 a, b; Cincă și colab., 1972 e; Umbach și Oppel, 1976). Această asociere este justificată prin mecanismele de acțiune a celor două produse care vin, pe de o parte, să echilibreze deficitul sistemului dopaminergic și, pe de alta, să atenueze excesul colinergic (Kelly, 1969).

Rațiunea aplicării în practica curentă a acestui tratament apare numai după ce se epuizează efectul terapeutic oferit de monoterapie (anticolinergică sau prin levodopa), în situații în care evoluția bolii necesită o terapeutică mai energică.

e) Insuccesele terapeutice pot fi determinate de mai multe cauze:

— diagnosticul greșit de boală Parkinson acordat unei afecțiuni ce poate prezenta în tabloul clinic fenomene parkinsoniene: tremorul senil, forma extrapiramidală a lacunarismului cerebral, atrofiile olivo-ponto-

cerebeloase, demențele presenile, sindromul Shy-Drager etc. În aceste cazuri, sindromul extrapiramidal răspunde puțin sau deloc la terapia cu levodopa;

— doză inadecvată a medicamentului, situație ce poate fi determinată de creșterea prea rapidă a dozei în vederea atingerii cât mai grabnice a eficienței optime; în alte cazuri, constatându-se un răspuns ne-

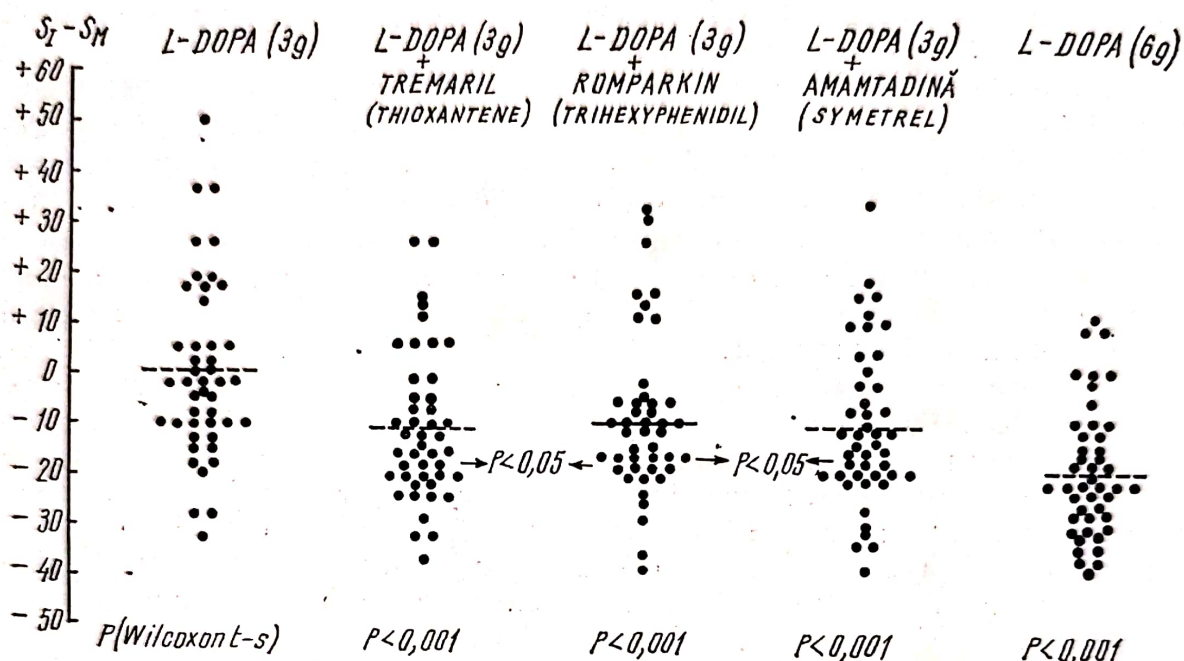


Fig. 188 — Valoarea terapeutică a L-Dopei administrate izolat sau în diverse asocieri.

decat dozei administrate, se indică creșterea acestora în continuare, în ciuda unor date de laborator care indică fenomene de supradozaj (Lloyd și colab., 1973);

— leziuni anatomice și/sau biochimice de intensități diferite ale sistemului dopaminergic nigro-striatal ce determină niveluri de concentrație variate ale dopaminei cerebrale: scăderea funcțională sau organică diferită a receptorilor dopaminergici din neostriat; interesarea în grade variate și a altor sisteme morfobiochimice ce contribuie la asigurarea activității motorii (serotonergice, noradrenergice și GABA);

— modificări la nivelul tractului digestiv care perturbă absorbția levodopei sau generează o acțiune competitivă între aminoacizii intestinali și aminoacizii care precedă formarea catecolaminelor (Barbeau, 1973 b). Astfel, hiperaciditatea gastrică, triptofanul (determinat de consumul exagerat de brânzeturi sal lactate) și alimentația hiperproteică produc o scădere a efectului terapeutic al levodopei (Bianchine și Sunyapridakul, 1974).

f) **Igiena generală și reeducarea motorie.** Menținerea unui parkinsonian într-un climat psihologic cât mai bun constituie un element indispensabil. Dacă deficitul este moderat, bolnavul trebuie să-și păstreze activitatea profesională pe o perioadă cât se poate de lungă. Dacă afectarea este severă, este necesară din partea anturajului multă înțelegere,

pentru a putea interesa bolnavul într-o activitate motorie variată și susținută.

Trebuie respectată o alimentație fără excese de condimente și alcool, cu supravegherea tranzitului intestinal.

Reeducarea motorie are o importanță considerabilă. Ea trebuie aplicată încă din primele faze ale afecțiunii, pentru a păstra o activitate fizică în măsură să-i permită bolnavului învingerea deficiențelor generate de boală; reeducarea este necesară și în stadii avansate, vizînd mobilizarea pasivă, deblocarea articulațiilor și evitînd astfel anchilozele și re-tracțiile fibrotendinoase.

5.6.4.8. VALOAREA ȘI LIMITELE TRATAMENTULUI STEREOTAXIC ÎN SINDROAMELE PARKINSONIENE

Intervenția stereotaxică nu constituie un tratament cauzal, nu vindecă boala Parkinson și nu îi oprește evoluția. Realizează numai o ameliorare simptomatică, ale cărei importanță și persistență sînt în funcție de forma bolii și rapiditatea ei de evoluție (vezi: „Tratamentul stereotaxic în sindroamele parkinsoniene“, vol. V).

a) **Efectele terapeutice** sînt mai importante în cazurile recente. Hipertonia este aproape întotdeauna ameliorată, tremurătura dispare sau rămîne inconstantă, discretă și controlabilă voluntar. Ameliorarea rigidității și tremorului persistă notabil în decursul anilor, chiar dacă boala își continuă evoluția. Akinezia este puțin influențată după intervenția unilaterală și se poate agrava după cea bilaterală. Intervențiile stereotaxice efectuate pe 800 de parkinsonieni în Clinica de neurochirurgie București arată rezultate foarte bune și bune pentru tremor într-o proporție de 83,25%, pentru rigiditate de 75%, iar pentru akinezie de 68% (Iacob — „Stereotaxia în sindroamele parkinsoniene“, vol. V). Mersul nu este influențat de intervenția uni- sau bilaterală; se menține festinația și caracterul automat (Gillingham și colab., 1964). Tulburările de vorbire nu beneficiază și uneori se agravează chiar pînă la afonie în intervențiile bilaterale (Krayenbühl și colab., 1963). Scrisul nu mai este marcat de tremurătură, se ameliorează puțin în sensul vitezei de execuție, dar rămîne micrografic (Mamo, 1970). Crampele și durerile tranzitorii în membre sînt influențate favorabil, dispoziția se îmbunătățește, probabil prin atingerea fibrelor talamo-frontale (Krayenbühl și colab., 1963). Tulburările vegetative, sialoreea și hipersudorația rămîn persistente.

b) **Complicațiile postoperatorii.** Mortalitatea este mică (1—3,5%) și majoritatea complicațiilor sînt reversibile. Sindroamele confuzionale postoperatorii retrocedează prin dispariția edemului perilezional. Prin interesarea fibrelor mergînd de la nucleul dorso-median talamic la lobul frontal poate apărea un sindrom de lob frontal, cu apatie, adinamie, pierderea simțului critic, mai frecvent în intervențiile bilaterale și la pacienții cu tulburări psihice moderate preoperatorii. O hemipareză frustă, cu asimetrie de reflexe și semn Babinski, produsă de microhemoragii sau edem perilezional, are șanse bune de remisiune. Mișcări involuntare de tip hemibalic pot surveni prin lezarea parțială a corpului Luys sau a eferențelor sale. Dacă nu regresează spontan, se impune o nouă intervenție stereotaxică la nivelul palidului (Mamo, 1970). Tulburări de vorbire (di-

minuarea volumului vocii, disartrie, disfazie motorie), reversibile și uneori permanente, apar mai frecvent în intervențiile pe emisfera dominantă și în cele bilaterale (Bell și Bleazel, 1967). Au fost de asemenea raportate sindroame cerebeloase (Houdart, 1965), lateropulsiuni controlaterale, de obicei regresive (Mamo și colab., 1965), sindroame Claude Bernard-Horner homolaterale, după stereotaxia nucleului ventro-lateral talamic și a regiunii subtalamică. Crize comițiale survin mai ales după talamoliză, când ținta a fost îndelung căutată, o hemoragie cerebrală putând fi incriminată (Bell și Bleazel, 1967). Complicația cea mai frecventă nu este de ordin operator, ci evolutiv, progresiunea bolii compromițând mai mult sau mai puțin beneficiul intervenției (Houdart, 1968).

c) **Indicațiile și contraindicațiile** trebuie evaluate în funcție de mai mulți parametri:

— *Forma semiologică a maladiei.* Cea mai bună indicație o constituie forma strict unilaterală, cu tremurătură și/sau hipertonie, fără akinezie sau cu bradikinezie minoră, în care rezultatul chirurgical este excelent, cel puțin temporar. Intervenția poate fi luată în considerație și în formele bilaterale, cu tremurătură și/sau hipertonie, franc asimetrice, unde akinezia, fenomenele axiale, tulburările de mers, de vorbire și vegetative sînt pe un plan net secundar. Forma bilaterală, cu tulburări importante de mers, aderență la sol, ante- și retropulsie, este contraindicată pentru operație, deoarece numai tremurătura și hipertonia se pot ameliora cu prețul agravării posibile a akineziei.

Intervenția nu va fi niciodată indicată când akinezia domină tabloul clinic. Crizele oculogire răspund favorabil la stereotoxie, putând constitui o indicație în acest sens (Mamo, 1970).

— *Vîrsta și starea generală.* Intervenția nu se va practica după 70 de ani și la hipertensivi, riscul complicațiilor fiind crescut (Houdart, 1968).

— *Contextul cerebro-vascular.* Nu se indică operația la bolnavi cu decompensare cerebrală: tulburări de memorie, comportament, deglutiție, elemente dementiale sau psihotice (Bell și Bleazel, 1967). O electroencefalogramă perturbată sau o pneumoencefalografie cu atrofie corticală difuză, dilatație ventriculară mare indică abținerea de la stereotaxie (Selby, 1968).

— *Posibilitățile de muncă și profesiune.* Chiar o formă unilaterală hiperkinetică nu se va opera, dacă bolnavul exercită o profesiune manuală și precizia gestului este păstrată. Și în situația în care tremurătura dispare, există riscul apariției unei dificultăți funcționale marcate. Intervenția se contraindică, de asemenea, în cazul profesiunilor intelectuale prin excelență, datorită apariției posibile a tulburărilor de memorie postoperator.

— *Problema intervenției bilaterale.* Nu va fi efectuată simultan, ci la un interval minim de 6—12 luni (Mamo, 1970) și este preferabil să se aleagă drept țintă o altă zonă. Rezultatele operației controlaterale sînt mai puțin satisfăcătoare, deoarece boala a progresat, fenomenele akinetice și axiale sînt mai accentuate și există riscul apariției sindromului pseudobulbar. Din aceste motive mulți neurochirurghi, chiar înainte de era levodopei, nu au practicat decît stereotaxia unilaterală. Intervenția bilaterală este absolut contraindicată cînd prima operație a fost urmată de

complicații: decompensare cerebrală, accentuarea simptomelor axiale, deteriorarea vorbirii.

— *Posibilitățile tratamentului medical actual.* Apariția levodopei a dus la o cvasidispariție a indicațiilor pentru intervenția bilaterală și la o restrângere evidentă a indicațiilor pentru operația unilaterală. Chiar în condițiile unor indicații chirurgicale ideale, este rațional ca înainte de a se crea o leziune definitivă în creierul bolnavului, ce nu îl scutește de agravări ulterioare, să se încerce un tratament medical. Și în situația în care tremurătura este simptomul principal, se recomandă ca bolnavul să fie inițial supus unui tratament îndelungat cu levodopa sau asociat, ameliorările tardive fiind posibile. Numai atunci când beneficiul obținut nu este satisfăcător, pacientul continuând să se plaseze în sfera indicațiilor chirurgicale, se va pune problema operației. Este indicat să se întrerupă administrarea levodopei înainte de intervenție și să se supravegheze, în mod special, funcția cardio-vasculară, pentru a se evita apariția unei hipotensiuni. Terapia substitutivă poate fi reluată imediat ce bolnavul este capabil să o ia pe cale orală.

d) *Asocierea tratamentului cu levodopa.* Terapia chirurgicală și cea substitutivă se completează reciproc și acoperă majoritatea simptomelor parkinsoniene. Intervenția stereotaxică este foarte eficace asupra tremurăturii și hipertoniiei, iar levodopa, asupra semnelor axiale, akineziei, hipertoniiei și, în mai mică măsură, asupra tremurăturii (fig. 189).

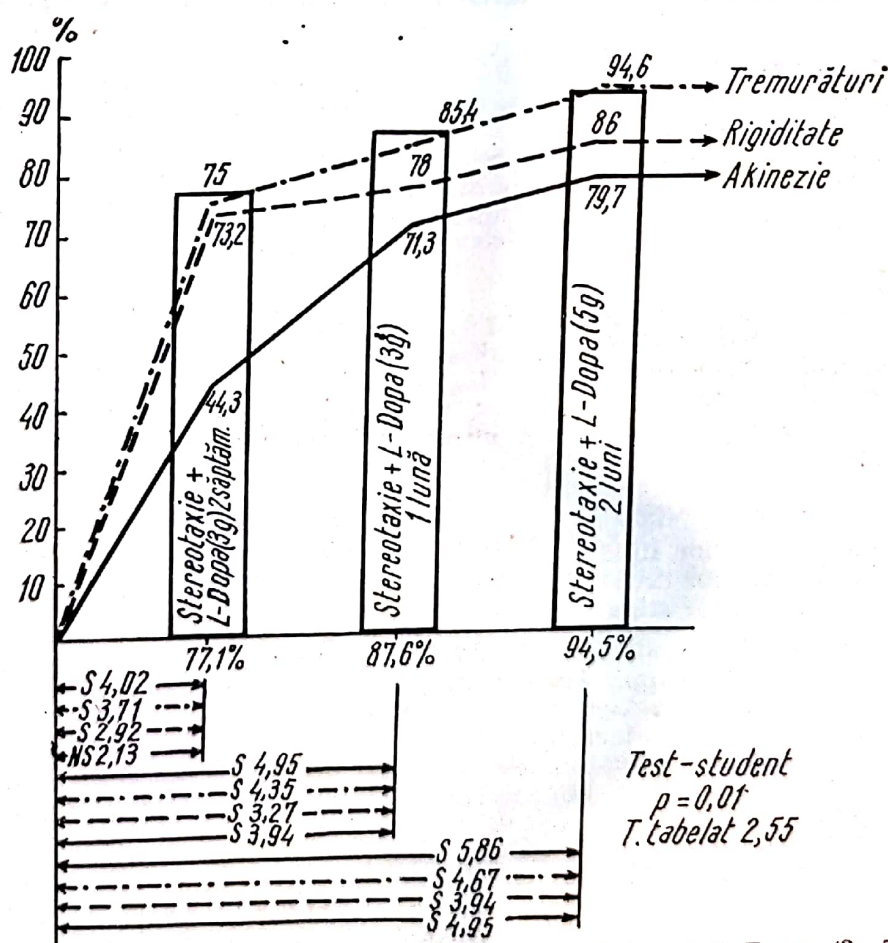


Fig. 189 — Eficiența terapeutică a stereotaxiei asociate cu L-Dopa (3—5 g) (ameliorarea globală este reprezentată în coloane).

Este logic să se recomande la bolnavii operați tratamentul substitutiv pentru corectarea fenomenelor akinetice, axiale și ameliorarea simptomelor de partea opusă. Aceasta permite evitarea riscurilor intervenției bilaterale.

Efectele secundare tratamentului cu levodopa nu diferă semnificativ la bolnavii chirurgicali comparativ cu cei nechirurgicali, cu excepția mișcărilor involuntare (Wycis și colab., 1970; Hugues și colab., 1971 a, b). Mișcările anormale, ce apar în timpul terapiei biochimice, cruță partea anterior tratată prin operație, ca și cum intervenția stereotaxică ar fi distrus unele circuite indispensabile producerii deskineziilor (Mamo, 1970).

La bolnavii recent operați, ameliorarea produsă de levodopa pare să se instaleze mai lent, după doze mai mari, și afectează de o manieră semnificativă în special akinezia (Ninosu, 1974). Răspunsul la tratament al bolnavilor cu intervenție stereotaxică în antecedentele mai vechi nu diferă semnificativ de cel al pacienților neoperați.

ANEXA I

CLINICA NEUROLOGICĂ
SPITALUL „COLENTINA“

FIȘA

pentru evaluarea cantitativă a manifestărilor clinice în sindroamele parkinsoniene

A. Aspecte generale:

1. Facies
2. Atitudinea generală
3. Sialoree
4. Seboree

Total: 10 puncte

B. Tremor:

1. Cap
2. Membrul superior drept
3. Membrul superior stâng
4. Membrul inferior drept
5. Membrul inferior stâng

Total: 20 puncte

C. Rigiditate:

1. Ceafă
2. Membrul superior drept
3. Membrul superior stâng
4. Membrul inferior drept
5. Membrul inferior stâng

Total: 36 puncte

D. Akinezie

1. Mișcări succesive
2. Mișcări de însușirea tactului
3. Probe de desen
4. Scrisul
5. Vorbirea
6. Mersul
7. Bradikinezie, gestualitatea.

Total: 34 puncte

Total general: 100 puncte

— Gradele de ameliorare:

1. Excelent = ameliorare 80—100%
2. Bun = ameliorare 50—79%
3. Moderat = ameliorare 20—49%
4. Slab (nul) = ameliorare 0—19%

— Stadiile de gravitate:

- Stadiul I = scor individual 0—25%
- Stadiul II = scor individual 26—50%
- Stadiul III = scor individual 51—75%
- Stadiul IV = scor individual peste 76%

Scala de evaluare a manifestărilor clinice:

1. Facies (expresivitate, clipit, crize oculogire)
 - 0 = normal
 - 1 = hipomimie, clipit rar
 - 2 = hipomimie moderată, clipit foarte rar
 - 3 = amimie, crize oculogire
2. Seboreea (intensitatea seboreei și prezența dermatitei)
 - 0 = normal
 - 1 = moderată, fără dermatită
 - 2 = accentuată, cu dermatită
3. Sialoreea (intensitate, salivare și bavajul)
 - 0 = normal
 - 1 = moderată, cu acumularea salivei în faringe
 - 2 = accentuată, cu scurgerea salivei din gură
4. Atitudinea generală
 - 0 = normală
 - 1 = ușoară flexie a antebrațelor pe braț și înclinarea trunchiului înainte
 - 2 = înclinarea accentuată a capului și trunchiului înainte, adducția brațelor cu flexia antebrațelor pe braț
 - 3 = la pct. 2 se adaugă semiflexia genunchilor, realizând aspectul „posturii simiene”; fenomene de retro- și anteropulsie
5. Tremor (se apreciază amplitudinea, persistența, localizarea și circumstanțele de apariție)
 - 0 = absent
 - 1 = discret ca amplitudine și cu prezența rară numai în repaus
 - 2 = moderat ca amplitudine, cu prezență intermitentă, localizat distal
 - 3 = moderat ca amplitudine, dar prezent în majoritatea timpului atât în clino-, cât și în ortostatism, iar uneori și în postură
 - 4 = accentuat ca amplitudine, prezent aproape permanent în clino- și ortostatism, ca și în menținerea posturii
6. Rigiditatea (se evaluează extensibilitatea și rezistența la mișcările pasive în principalele articulații ale membrelor, bolnavul fiind relaxat în poziție sezândă; intensitatea și persistența reflexului de postură explorat la halucele membrelor inferioare)
 - 0 = absentă
 - 1 = discretă sau decelabilă prin activări de mișcări homo- și contralaterale
 - 2 = moderată cu persistența reflexului de postură timp de 2—3 sec.
 - 3 = marcată fără să stînjenească mișcările active, cu reflex de postură peste 3 sec.
 - 4 = accentuată, determinînd dificultăți în efectuarea mișcărilor active
7. Akinezia (se apreciază în funcție de viteza de declanșare și execuție a unor mișcări)

Mișcări succesive de flexie și extensie a degetelor mîinii

 - 0 = N : 15—20 mișcări în 10 sec.
 - 1 = 5—10 mișcări în 10 sec.
 - 2 = sub 5 mișcări în 10 sec.
 - 3 = imposibilitatea efectuării mișcărilor succesive

8. Mișcări de însușire a tactului pentru mână și picior
 - 0 = N : însușirea unui ritm cu 2 mișcări pe sec.
 - 1 = însușirea unui ritm cu 1 mișcare pe sec.
 - 2 = însușirea unui ritm sub 1 mișcare pe sec.
 - 3 = imposibilitatea de efectuare a mișcărilor de însușirea tactului
9. Desen (efectuarea a 10 triunghiuri de mărime egală — cu laturi de 2—3 cm — și a unei spirale cu 10 spire)
 - 0 = N : efectuarea fiecărei probe în 10—15 sec.
 - 1 = efectuarea în 25—30 sec. a triunghiurilor sau spiralei
 - 2 = efectuarea în peste 35 sec. a triunghiurilor sau spiralei
 - 3 = imposibilitatea realizării probelor timp de 2 minute.
10. Scris (modificări grafice ale scrisului și timpul de execuție a trei fraze prestabilite)
 - 0 = N : caracter grafic neafectat și efectuarea probei în 60—90 sec.
 - 1 = caracter grafic moderat afectat și efectuarea în 120—180 sec.
 - 2 = caracter grafic marcat afectat și efectuarea în peste 180 sec.
 - 3 = scris indescifrabil
 - 4 = imposibilitatea realizării probelor

La persoanele cu școlaritate redusă timpul de efectuare a probelor se dublează.
11. Vorbire (intensitatea, intonația și dificultatea în dicțiune evaluate în timpul exprimării a 3 fraze prestabilite)
 - 0 = N : repetarea frazelor în 5 sec. cu dicțiune corectă
 - 1 = repetarea frazelor în 8 sec. cu dicțiune monotonă și intensitate redusă
 - 2 = repetarea frazelor în peste 10 sec. cu intensitate slabă, întreruperi și palialie
 - 3 = articulare defectuoasă cu vorbire neinteligibilă
 - 4 = realizarea numai a unor vocalize cu scop comunicativ sau fără scop
12. Mersul (aspectul și timpul de parcurgere a 20 m cu întoarcere).
 - 0 = N : parcurgere sub 20 sec.
 - 1 = parcurgere în 20—30 sec.
 - 2 = parcurgere în peste 30 sec.
 - 3 = parcurgere în peste 40 sec. însoțită de dificultăți la întoarcere și akinezie paradoxală
 - 4 = mers posibil numai cu sprijin activ
 - 5 = bolnavul nu poate părăsi patul
13. Bradikinezie și gestualitate (încetinirea și sărăcirea mișcărilor active, gesturilor și a mișcărilor automate de balansare a brațelor)
 - 0 = N
 - 1 = ușoară încetinire și sărăcire a mișcărilor
 - 2 = moderată încetinire, cu ezitări la începerea mișcărilor și scurte opriri în executarea lor
 - 3 = accentuată încetinire și sărăcirea mișcărilor, cu fenomene de blocare („în-ghețare”) și intervale prelungite ale declanșării mișcărilor

5.7. SINDROMUL PUTAMINO-CAUDAT (NEOSTRIAT)

R. BULANDRA

Caracteristica acestor sindroame este reprezentată de asocierea hiperkineziilor cu hipotonia, leziunile predominând în putamen și în nucleul caudat, adică în neostriat.

În general, cu aproximație, se poate afirma că întreg tabloul nosologic neostriat se opune punct cu punct sindromului de paleostriat, începând cu simptomatologia, fiziopatologia, biochimia și terminând cu tratamentul.

În sindroamele de neostriat se încadrează: a) coreea cronică Huntington; b) coreea acută Sydenham; c) alte sindroame coreice, de diferite etiologii.

Deși unele sindroame atetozice prezintă leziuni neostriate, datorită caracterului mai extins al leziunilor în multe dintre aceste sindroame, ele vor fi tratate la sindroamele strio-nigrale și subțalamice.

5.7.1. COREEA CRONICĂ HUNTINGTON

Coreea cronică Huntington este cea mai frecventă dintre coreele cronice și cea mai bine individualizată prin simptome, evoluție și mod de transmitere.

Ea poate fi definită ca o coree cronică, progresivă, ereditară (dominantă), însoțită de tulburări psihice care evoluează spre demență.

Frecvența bolii variază între 2 și 5 la 100 000 de locuitori, cu aproximativ 1 caz de coree Huntington la 500 de bolnavi internați într-un spital de psihiatrie.

Leziunile caracteristice sînt reprezentate de degenerări primare ale celulelor nervoase din striat (în special ale neuronilor mici), cu glioză secundară și leziuni de același tip în cortexul cerebral.

Istoric. Meritul de a fi descoperit și descris boala aparține lui George Huntington (1872). Dejerine (1888), Charcot (1878) și alții au fost preocupați de acest tablou morbid, căruia totuși nu i se recunoștea încă autonomia (1890).

Progresiv, boala a fost precizată prin cunoașterea mai adîncă a celorlalte coree, de care a putut fi diferențiată, și totodată prin evidențierea leziunilor organice din sistemul nervos. Întîi s-a recunoscut existența unor leziuni corticale indiscutabile, cînd pentru alte coree originea organică rămînea încă dubioasă; apoi între 1911 și 1914 s-a pus accentul asupra leziunii esențiale: degenerarea celulelor nervoase din striat.

În timp ce lucrări statistice importante — Davenport (1915), Entres (1921), Bell (1934), Panse (1939), Wendt (1959), Reed (1958) — contribuiau la lărgirea cunoștințelor asupra circumstanțelor apariției și mai ales asupra eredității, cadrul coreei Huntington se mărea înglobînd formele necoreice, fie pur psihice, fie mai ales hipertone-akinetice.

Epoca actuală este dominată de cercetări biologice, care au drept scop identificarea cazurilor atipice și depistarea bolii înaintea apariției ei la indivizii purtători ai tarei genetice.

Investigațiile biochimice privind monoaminele cerebrale încearcă să descopere alterări mai mult sau mai puțin constante, comparabile modificărilor dopaminergice din boala Parkinson, cu intenția găsirii unei terapii specifice. Cercetările în curs nu au ajuns încă la un rezultat valabil.

Ereditatea se datorează unei singure gene, nelegată de sex, și a cărei transmitere se face după modul dominant.

Această ereditate este directă, fără intermediar; cînd un subiect de sușă huntingtoniană este cruțat de boală, descendenții săi vor rămîne indemni.

Frecvența bolii nu este legată de sex, ea atingînd în mod egal femeile și bărbații. Jumătate dintre copiii unui bolnav fac boala, fapt care dovedește transmiterea ereditară dominantă.

Pe baza numărului cazurilor atinse în descendența unui coreic se poate calcula un coeficient de penetranță a genei. Kishimoto (1957) obține astfel valoarea de 0,94, ceea ce este foarte aproape de 1, reprezentînd o penetranță și deci o dominanță totală.

Cazurile izolate, neereditare, sînt foarte rare. Înainte de a considera un caz ca atare, este necesar să se obțină informații precise despre ambii părinți sau ca aceștia să fie examinați; totodată apare indispensabil ca părinții să fi trăit pînă la vîrsta suficientă pentru a dezvolta boala, adică pînă la 50—55 de ani minimum, fiindcă afecțiunea poate să apară foarte tardiv.

Cazurile sigur nefamiliale pot fi explicate prin mutații, dar trebuie ca și copiii acestor indivizi să devină coreici.

După Stern (1960), frecvența de mutație este inferioară lui 0,1 la 100 000 de gameți. Această frecvență foarte slabă poate totuși explica puținele cazuri nefamiliale descrise.

Anatomie patologică. Histologia este importantă de cunoscut, deoarece în absența anamnezei ea permite confirmarea diagnosticului post-mortem.

P. Marie și Lhermitte (1912) sînt cei care au avut meritul de a arăta că leziunile nucleilor de la bază constituie semnul capital al bolii: „tre-

buie să reținem ca un fapt esențial că leziunile corpului striat sînt cel puțin la fel de intense ca alterările corticale și prezintă aceeași constanță“.

Studiile moderne permit schematizarea leziunilor anatomopatologice care apar mai mult sau mai puțin identice, oricare ar fi forma clinică a bolii și vîrsta examinării.

Macroscopic, este o atrofie primitivă sistematizată a corpilor striati, cu hidrocefalie internă. Atrofia bilaterală, evidentă, interesează totalitatea nucleului caudat și a putamenului; există o dilatare ventriculară, dar talamusul este integru și de obicei nu sînt anomalii la nivelul cerebelului și al trunchiului cerebral (fig. 190).

Microscopic, leziunile histologice caracteristice sînt cele ale striatului.

În putamen și nucleul caudat se observă o dispariție a celulelor nervoase, în special a celulelor mici (tip II Golgi), cu o glioza astrocitară reacțională densă.



Fig. 190 — Coree Huntington: dilatarea ventriculului lateral, cu atrofia nucleului caudat (colorație Spielmeier).

După Bruyn (1973), marile celule ar prezenta și ele alterări în forma hipokinetică și rigidă a bolii.

Globus pallidum, normal în privința celulelor, poate apărea redus ca volum din cauza micșorării numărului fibrelor care îl străbat, provenind din striat. Lezarea palidului, când există, este în special externă.

Talamusul și celelalte structuri mediane nu prezintă în general anomalii. Nucleul roșu și corpul Luys sînt normali; *locus niger* ar putea conține depozite de fier în formele rigide. În formele adulte, atrofia zonei reticulare a substanței negre este evidentă, ca și acumularea de lipofuscină (Gebbnik, 1968; Tellez-Nagel și colab., 1973).

Leziunile corticale, de mult cunoscute, pot interesa toată scoarța dar, ca și atrofia, predomină de regulă pe cortexul frontal și precentral.

Straturile mai frecvent atinse par a fi cele mai profunde, mai ales III și V.

Dar leziunile corticale nu sînt obligatorii și nici caracteristice; ele ar explica pentru unii semiologia psihiatrică. De fapt, adesea nu există decît cîteva deșerturi (rarefacții) neuronale neregulate, care par puțin semnificative; uneori se notează o congestie vasculară moderată și difuză, cu puține limfocite perivasculare.

După Denny Brown (1960), leziunea palidului ar fi responsabilă de apariția formei rigide, dar există coree cu atingere palidală netă și rigidități, fără modificări importante ale palidului.

În forma rigidă, leziunile corticale sînt de obicei mai puțin intense, dar formațiunile sub-striate, cum sînt corpul Luys și *locus niger*, ar prezenta mai des anomalii (Petit, 1969). În plus, pentru unii autori (Bruyn, 1973), rarefacția celulară a scoarței cerebeloase și a nucleilor dințați ar fi aproape constantă.

Simptomatologie. a) *Mișcările coreice*. Sindromul coreic este semnul principal al coreei Huntington. Prin comparație cu celelalte coree și în particular cu simptomele coreei acute Sydenham, mișcările involuntare ale coreei cronice Huntington au unele particularități:

- sînt relativ mai lente și mult mai apropiate de aspectul atetozei;
- prezintă o amplitudine și o bruscetă mai accentuate, în special la nivelul trunchiului și al gîtului.

Adesea, în cursul mișcării voluntare, hiperkineziile coreice diminuează, fapt pentru care bolnavii, chiar în perioada manifestă a bolii, pot continua încă mulți ani să exercite o profesie manuală, în cazul cînd aceasta nu necesită neapărat efectuarea unor mișcări delicate și nu cere o mare îndemînare.

Dacă mișcările coreice diminuează în regiunea care acționează voluntar, ele sporesc considerabil însă în alte teritorii.

Lannois (1888) (cit. de Goas, 1967), care a observat efectul supresiv, temporar, al voinței — cel puțin la începutul afecțiunii — asupra mișcărilor coreice, a crezut că este vorba de un caracter specific hiperkineziilor din coreea cronică, dar fenomenul nu a fost ulterior confirmat. Sinkler (1889) consideră că efectul inhibitor al voinței este foarte scurt și că, după cîteva momente de repaus relativ, mișcările involuntare reapar cu o intensitate uneori crescută. Mișcările coreice sînt calmate prin repaus, izolare și dispar în somn. Dimpotrivă, emoția, frigul, oboseala le agravează.

Vom trece în revistă caracterele hiperkineziilor mai frecvente în ordinea topografiei lor.

La nivelul feței contracțiile apar întâi la mușchii peribucali, apoi cuprind pleoapele, fruntea, mandibula. Aceste mișcări se succedă cu rapiditate, redând în câteva secunde expresiile cele mai diverse ale fizionomiei, care însă nu corespund nicidecum stării afective a bolnavului (Babonneix, 1924).

Limba este de asemenea cuprinsă de mișcări anormale: ea execută reptatii, torsiuni pe ax, protruzii. Menținerea limbii în afara cavității bucale este foarte dificilă (fig. 191, A, B).



Fig. 191 — Bolnavă cu coree cronică.
A — facies; B — mișcări ale membrelor.

Mișcările anormale ale laringelui, faringelui, ale diafragmului și ale mușchilor intercostali explică tulburările de vorbire. Bolnavii articulează cu greutate primul cuvânt al unei fraze, prima silabă a unui cuvânt, anumite sunete; ei au un debit vocal neregulat, încetinit ori accelerat. Uneori se opresc brusc în mijlocul frazei. Se observă bitonalitate, zgomote diverse care se supraadaugă vorbirii. Disartria nu constituie însă un semn caracteristic — așa cum au crezut unii autori (Evans, 1908) —, ci ea se întâlnește în toate tipurile de coree, având totuși o intensitate mai mare în coreea Huntington.

La membrele superioare mișcările coreice încep la nivelul degetelor și în special la police, unde se observă secuse permanente. Ulterior pumnul se flectează ori se extinde, este deplasat în abducție sau adducție. Antebrațul se flectează sau se extinde, trece din supinație în pronație,

brațul este aruncat departe de torace ori se lipește de el, umerii se ridică sau sînt coborîți. Cel mai des, cu toată accentuarea mișcărilor involuntare, gestul voluntar reușește, în genere, mai ales la început.

Scrisul este tulburat precoce. Dacă primele litere apar bine scrise, următoarele devin ilizibile din cauza mișcărilor coreice.

În fazele avansate pacienții nu mai sînt în stare să mănînce neajutați, să se îmbrace singuri, sau să scrie.

Atingerea mușchilor gîtului și ai toracelui este foarte caracteristică; bolnavul își întinde gîtul, rotînd capul ca și cînd l-ar deranja un guler prea îngust, toracele devine și el mai tîrziu sediul unor mișcări variate: flexie anterioară, schițînd o reverență sau, dimpotrivă, extensie dorsală cu proiecție bruscă a bazinului în sens anterior, amintînd dansul abdomenului.

La *membrele inferioare* secusele coreice încep tot la nivelul extremităților distale și, ca și la membrele superioare, degetele sînt primele interesate. Diferitele mișcări posibile se combină, se urmează sau se opun între ele, astfel încît determină, în analizarea fenomenelor, folosirea unor multiple epitete: sărituri, devieri, alunecări, împleticiri, căderi, pași brusc măriți, încălecați.

Mersul în coreea Huntington a fost deosebit de bine observat de King (1885) (cit. de Goas, 1967), care l-a descris în felul următor: „La început încercarea de a merge pare a fi aceea a unui om beat, mai ales pentru trecătorul obișnuit“.

„Mersul particular, chiar caracteristic, nu apare decît mai tîrziu și, deși interesant ca studiu, rămîne greu de înscris într-un tipar lingvistic: bolnavul face cîtiva pași, trei ori patru, cu repeziciune, aruncînd picioarele înainte, uneori împrăștiat, și apoi brusc se oprește. Cîteva momente rămîne așa nemișcat, cu genunchii alăturați, cu trunchiul anteflectat, în timp ce diferitele mase musculare ale corpului continuă să se contracte neregulat. Apoi, deodată, corpul este proiectat anterior lăsînd impresia că va cădea imediat cu fața de pămînt, dar după unul sau doi pași pare că și-a regăsit echilibrul; atunci merge aproape normal pe o scurtă distanță, însă imediat pașii săi se accelerează și, după o nouă oprire bruscă, succesiunea tulburărilor reîncepe“.

Lannois (1888) a adăugat la descrierea de mai sus flexiunea bruscă a unui genunchi, care determină un salt lateral pentru restabilirea echilibrului.

Toate aceste mișcări neprevăzute imprimă comportării bolnavului un caracter afectat, căruia termenul de „dans“ (gr. *choreia*=dans) i se potrivește cel mai bine.

b) *Alte semne neurologice asociate.* Hipotonia musculară se localizează la nivelul mușchilor care sînt sediul mișcărilor involuntare; uneori însă reflexul rotulian are un caracter tonic, cunoscut sub denumirea de „fenomenul Weil și Gordon“ (percuția tendonului rotulian determină o contracție reflexă a cvadricepsului, care se menține tonic cîteva secunde și gamba nu cade imediat).

Reflexele osteotendinoase sînt în genere vii, dar foarte rar se observă semne piramidale certe.

Există *sincinezii de imitație controlaterale*.

André Thomas (1945) a insistat asupra disociației dintre mișcările voluntare și cele automate. Bolnava observată prezenta o disociere între mișcarea voluntară de deschidere a gurii la comandă (imposibilă) și mișcările gurii în raport cu unele automatisme, în particular actul masticăției, efectuat normal.

În anumite cazuri se poate pune în evidență o *asinergie* prin proba flexiei combinate a trunchiului și a coapsei; când bolnavul încearcă să se ridice din decubit în poziție șezândă, fără ajutorul membrilor superioare, odată cu flectarea trunchiului, se flectează și membrele inferioare.

Printre semnele clinice asociate amintim *tulburarea reglării foamei*; s-a observat și foamea paroxistică cu bulimie, dar mult mai frecvent, și adesea înaintea apariției mișcărilor anormale, se constată o slăbire, uneori considerabilă (30 kilograme într-un an, în cazul lui Façon și colab., 1957). Originea acestei tulburări nu este cunoscută; ea poate fi însă comparată cu anorexiile semnalate după distrucția palidului sau cu creșterea în greutate, observată după lezarea stereotaxică a ansei lenticulare.

c) *Tulburările mintale*. Acestea formează al doilea semn cardinal al bolii, fapt care și explică denumirea de „*dementia choreica*” dată de Hallock (1898).

S-a spus că tulburările psihice apar uneori odată cu mișcările coreice, dar mai adesea după acestea și rareori înainte. Se pare însă că debutul prin tulburări mintale este mai frecvent decât reiese din literatură.

De fapt atenția celor din jur este mai puțin atrasă de modificările caracterului sau inteligenței și primele simptome observate de familia bolnavului sînt de obicei mișcările involuntare.

Dar, dacă se pot individualiza unele cazuri de coree Huntington fără tulburări mintale din cauza unei evoluții scurte ori chiar normale, este foarte greu, în schimb, să fie atribuite acestei afecțiuni tulburările psihice fără factor ereditar cert și fără mișcări anormale. În aceste situații numai leziunile histologice caracteristice constituie un argument pentru diagnostic.

Tulburările mintale pot fi grupate în: modificări de caracter și alterări ale sferei intelectuale.

— Tulburările de caracter sînt de obicei primele care apar și au o anumită constanță în manifestări; ele se exteriorizează prin nervozitate, excitabilitate, iritabilitate exagerată și accese de furie, durînd cîteva ore, consecutive unor cauze minore. În astfel de împrejurări se pot observa homicide sau suicide, acestea din urmă înscriindu-se uneori și în contextul unei depresiuni psihice.

— Funcțiile intelectuale propriu-zise sînt relativ puțin alterate, mai ales la început. Adesea aspectul exterior al bolnavului, care îmbracă o înfățișare de indiferență, cu un facies aton, inexpressiv — spre deosebire de perioadele de hiperiritabilitate inițiale —, duce la o subapreciere a posibilităților mintale intelectuale, considerate la prima vedere intens deficitare. De fapt bolnavului i se aplică prematur eticheta demenței, când tulburarea intelectuală este încă în realitate mult mai mică decît pare.

Facultățile de înțelegere, raționament și judecată sînt relativ foarte puțin diminuate.

Ceea ce predomină este alterarea atenției. Tulburarea concentrării atenției a fost de altfel de timpuriu comparată cu diskineziile musculare: „Ideile lor răsar deodată și se înlocuiesc dezordonat, așa cum răbufnesc contracțiile musculare neașteptate, neregulate“ (Euzière și Peret — cit. de Tordjman, 1938).

Această inatenție este cu atât mai izbitoare, cu cât ea se regăsește la toți bolnavii, indiferent de aspectul, uneori diferit, al reacțiilor caracteriale.

Memoria apare și ea constant alterată, dar în mod disociat, fapt de asemenea remarcabil. Astfel, memoria faptelor recente, cât și a celor îndepărtate este relativ bine conservată, dar toți bolnavii prezintă o diminuare cantitativă a memoriei (Leri, 1909). Bolnavii nu pot cita decât un număr restrâns (3—4) de nume al unor obiecte banale, și aceasta uneori numai după întrebări repetate și cu o latență crescută a răspunsurilor.

Deficitul ar fi mai accentuat în cazul elementelor mnemonice vizuale esențiale ale obiectelor, cu toate că tulburarea mnezică se extinde și asupra altor varietăți de memorie senzorială: auditivă, gustativă, olfactivă.

Uneori este greu de stabilit măsura în care deficitul de atenție agravează deficitul mnezic.

— Există și tulburări mintale mai rare și mai puțin caracteristice: elemente delirante, vagi, cu teme interpretative slab sistematizate, cu iluzii, cu episoade confuzive; episoade depresive pure, fără deficit intelectual; excitații maniacale sau hipomaniacale; tulburări interpretative, evoluind către psihoze paranoide.

S-a mai notat o anume debilitate mintală constituțională, care ar fi destul de frecventă în familiile bolnavilor.

De asemenea, la rude se relatează adeseori tulburări caracteriale, tendințe depresive și episoade psihotice, fenomene care au condus la încercări de a defini o personalitate precoreică (Hugues, 1925).

Dar nici o constelație psihopatologică nu a fost dovedită ca patognomonică.

Evoluția tulburărilor mintale se produce lent și diminuarea intelectuală progresivă contrastează cu demența din paralizia generală, care apare rapid.

Dacă așa cum am arătat, în perioada de început, se poate observa o atingere electivă a unor funcții (memorie, atenție), mai târziu, progresiv, tabloul clinic va evolua spre o demență globală.

S-a discutat mult despre importanța suicidului în această boală. În general se admite că frecvența amenințărilor cu suicidul este mai mare decât încercările reale și că apariția cazurilor de suicid se produce mai ales în timpul acceselor impulsive. Relația suicidului cu așa-zisa depresiune psihică este mai greu de argumentat, întrucât bolnavul, prin însăși natura bolii, nu reacționează în general depresiv, ci prezintă ori dezvoltă o anumită stare de „indiferență“, posibil „providențială“, care îl împiedică să evalueze just gravitatea stării sale.

Cazurile de suicid care apar în familiile bolnavilor coreici, la subiecți în aparență sănătoși, nu pot fi deocamdată corelate cu boala, deoarece nu există încă o metodă biologică de diagnostic cert.

Examene paraclinice. a) *Înregistrarea mișcărilor și electromiografia.* Primele înregistrări atât miografice — Gregor și Schilder (1913), Chris-

tophe (1936) —, cît și cinematografice — Herz (1931), Christophe — au arătat că mișcarea involuntară are un traseu aproape identic cu acela al unei mișcări voluntare, dar de obicei cu frecvențe inferioare, și că de asemenea nu există nici o modificare a contracției voluntare.

Studiile electromiografice ale lui Thiébaud și Isch (1957) au demonstrat că în coree (coree Sydenham și coree Huntington) activitatea anormală constă în bufeuri neregulate de potențiale, care apar cînd într-un mușchi, cînd în altul; nu se observă o activitate simultană în antagonist, decît într-un procent redus (10—20%) și numai în cursul bufeurilor prelungite, cînd de fapt întotdeauna această activitate este mai puțin accentuată ca în agonist.

Așadar, electromiograma coreei seamănă mai mult cu inervația voluntară normală, decît cu atetoză sau distonia, caracterizate printr-o activitate simultană a agoniștilor și a antagoniștilor.

Înregistrarea mișcărilor anormale prin procedee tehnice delicate, cum sînt accelerometria piezoelectrică, cinematografia, imaginate în scopul evidențierii unor anomalii cu totul minore, infraclinice, nu a dat rezultate constante (Hemphill, 1973).

b) *Encefalografia gazoasă* ar avea unele caractere evocatoare: dilatarea simetrică a coarnelor anterioare ale ventriculilor laterali, cu șter-

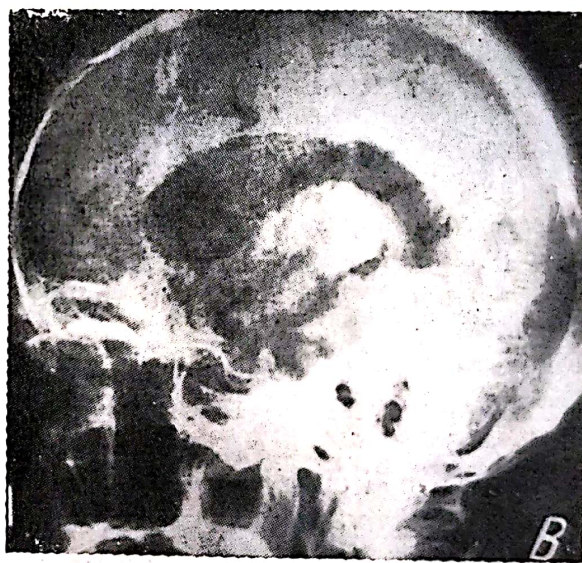


Fig. 192 — Pneumoencefalografie în coreea Huntington (proiecția antero-posterioară): dilatarea cu aspect de fluture a ventriculilor laterali, ca urmare a degenerării nucleului caudat și a cortexului frontal:

A — incidență antero-posterioară; B — incidență de profil.

gerea convexității nucleului caudat și mărirea distanței dintre septum și nucleul caudat; dilatarea ventriculului al treilea, cu mărirea diametrului său transversal; o atrofie corticală, mai ales insulară și frontală (fig. 192, A, B).

Dar există multe neconcordanțe între imaginile encefalografice și manifestările clinice.

Nu se observă nici o corelație între gradul sau tipul atrofiei și gravitatea mișcărilor coreice sau a tulburărilor psihice. Pe de altă parte, o encefalografie gazoasă normală nu exclude diagnosticul de coree Huntington.

Astfel dacă pneumoencefalografia are o valoare pentru diagnosticul formelor atipice, în asociere cu alte teste, ea nu posedă în schimb nici o semnificație prognostică, fiindcă modificările atrofice apar chiar de la începutul bolii.

c) *Electroencefalograma*. Motive de ordin genetic au condus la studierea modificărilor electroencefalografice, cu scopul de a găsi în acest examen paraclinic o metodă utilă pentru depistarea precoce a acelor descendenți din familiile atinse de boală, care, deși încă indemni, sînt totuși predispuși la o afectare viitoare de către tara ereditară.

Patterson și colab. (1948) au susținut că modificările electroencefalografice, care constau într-o încetinire și o dezorganizare generală a traseului, cu absența undelor *alfa*, înlocuite prin unde rapide de voltaj scăzut și, uneori, prin secvențe de unde lente, ar avea o valoare prognostică în sensul indicării subiecților care vor fi atinși de boală. Dar studiile ulterioare nu au confirmat aceste rezultate și se poate afirma că nu există un traseu electroencefalografic particular în coreea cronică, afară doar de constatarea mai frecventă a crizelor comițiale.

d) *Cercetările metabolice de laborator*, au fost determinate de caracterul ereditar fundamental al coreei Huntington, căutîndu-se o anomalie metabolică transmisă conform legilor ereditare ale unui factor dominant.

Tulburarea metabolismului cuprului din boala Wilson a incitat rapid cercetări asemănătoare în coreea Huntington. Rezultatele arată în majoritate un metabolism normal al cuprului, care însă, prin însăși această normalitate, cîștigă o semnificație importantă pentru diagnosticul diferențial.

S-au cercetat și alte metale, în număr de 19 (Perry, 1961), dar rezultatele nu au arătat modificări față de lotul martorilor. Courville și colab. (1963) au găsit o scădere a cuprului și o creștere a stronțului în encefalul bolnavilor de coree. Se poate însă afirma că în coreea Huntington nu s-a evidențiat deocamdată, prin metodele actuale, nici o alterare a metabolismului metalelor.

Decelarea deficitului dopaminic din boala Parkinson a dus la cercetarea dopaminei în coreea cronică, unde se presupunea că va fi crescută, ținînd seama de antagonismul simptomatic dintre Parkinson și coree. Dar metabolismul dopaminei a fost găsit normal în coreea Huntington.

S-a observat, în schimb, o diminuare a acidului gama-aminobutiric și a decarboxilazei acidului glutamic (Stahl, Swanson, 1974). Aceste modificări au dus la încercări de tratament, asupra cărora vom reveni la locul potrivit.

Nu s-au găsit în coree anomalii semnificative ale LCR, ale ceruloplasminei, ale formulei sanguine, ale ionogramei.

Determinarea grupelor sanguine nu a adus nici un element interesant în ereditatea coreei Huntington.

Barbeau și colab. (1965) au observat în configurația amprentelor digitale ale bolnavilor o frecvență crescută a desenului „în vîrtej” (31,7%, față de 25,43% la martori) pe degetele doi și trei de la mîna stîngă, dar rezultatele nu au nici o valoare prognostică, nici diagnostică.

Cercetarea unei anomalii cromozomice nu a dus la concluzii diagnostice. Numărul și structura cromozomilor bolnavilor, în culturi din sîngele periferic, au fost normale.

e) *Testele mintale* contribuie la diagnostic.

— Una dintre funcțiile timpuriu atinse este facultatea de a analiza și sintetiza percepțiile (Brothers, 1955), tulburare care explică în parte diminuarea atenției și memoriei, evidențiată în probele cuburilor lui Kohs și a figurii complexe a lui Rey.

— Testele psihomotorii care solicită mișcări fine ale degetelor, cu sau fără participare vizuală, sînt de timpuriu alterate (Baroff și colab., 1958).

— Evidențierea unei deteriorări mintale este importantă. Ea se bazează pe disocierea între testele verbale și cele de performanță, dar acestea din urmă pot fi alterate și ele, din cauza mișcărilor anormale.

— Testele proiective confirmă modificările de caracter și organicitatea simptomelor.

Toate aceste teste pot fi folosite pentru a studia evoluția bolii și eficacitatea unui tratament.

S-au propus unele „semne precoc” ale bolii pentru a o depista din timp, dar simptomele de debut — atît neurologice, cît și psihiatrice — sînt atît de variabile, încît practic nu au nici o valoare.

Petit (1971) și Nayrac (1966) propun înregistrarea mișcărilor conjugate ale globilor oculari; este vorba despre o alterare a verticalității privirii în stadiul preclinic. Rezultatele nu sînt însă concludente.

Aminoff și colab. (1974), studiind în 8 coree captarea dopaminei și a 5-hidroxitriptofanului de către o plasmă bogată în plachete, ajung la concluzia că aceasta este crescută, pe cînd cantitățile plasmatice de adrenalină sînt mai mici decît la martori. Anomaliile plachetare se observă înaintea apariției simptomelor și ar avea astfel o valoare de depistare. Din păcate, acest test nu este ușor de realizat și nici nu este pozitiv 100%.

Klawans și colab. (1970, 1972) au propus o metodă denumită „proba de încărcare cu L-Dopa”, care ar permite provocarea tranzitorie (în principiu) de mișcări coreice la indivizii „latenți”, în timp ce un grup de martori fără antecedente familiale nu dezvoltă mișcări anormale.

Dar testul acesta nu are valoare absolută și în plus ridică probleme de etică, neputînd fi utilizat pe scară largă.

Depistarea printr-un diagnostic precoc a bolnavilor „latenți” într-o familie cu ajutorul testelor „predictive” rămîne așadar o problemă nerezolvată, dat fiind că, după cum am văzut, aceste teste sînt foarte discutabile.

Vîrsta de început al bolii și evoluția. Dacă Huntington considera că forma de coree pe care o descrisese nu începea niciodată înainte de 30 sau 40 de ani și nu apărea niciodată după această vîrstă, s-a observat ulterior că aceste limite atît de precise nu corespundeau realității.

S-au descris cazuri cu debut în copilărie, ca și forme cu debut tardiv, după 55—60 de ani.

Media vârstei de debut, calculată după diverse statistici din literatură, este $39,5 \pm 11,8$ ani; la 62% din cazuri debutul este între 30 și 50 de ani, nu există diferențe între vârsta de debut la bărbați și la femei.

În 1903 Heilbronner observase că boala avea tendința să apară din ce în ce mai devreme în diferitele generații atinse de coree Huntington. Dar fenomenul acesta de anticipație nu prea cadrează cu genetica bolii și ar putea fi simulat prin diverși factori de ordin statistic, dispărind atunci când se perfecționează metodele de culegere a datelor.

Reed și Chandler (1958) observă însă că boala este mai gravă când debutul este mai timpuriu, și că această precocitate a debutului se constată când boala începe prin tulburări psihice.

Vârsta de apariție a bolii are o anumită influență asupra modului de debut și asupra evoluției.

Aproape jumătate dintre cazurile care încep înainte de 10 ani evoluează cu rigiditate și akinezie. Înainte de pubertate fenomenele de excitație, agresivitate ar fi mai puțin frecvente. Cu cât vârsta de început crește, cu atât debutul se produce mai des prin hiperkinezii.

După 60 de ani se observă frecvent crampe, paretezii, tulburări intelectuale mai accentuate, cu confuzie și alterarea judecării (Oepen, 1963). Adesea debutul la această vârstă este reprezentat de o tremurătură.

Sarcina pare să nu influențeze evoluția bolii, deși Lewis-Jonsson (1949) raportează cazuri care au debutat în cursul acesteia.

Durata evoluției variază între 1 și 16 ani, dar nu sînt rare nici evoluțiile care depășesc 20 de ani.

Cauzele de deces se datorează în general evoluției bolii însăși, fiind deci secundare unei cașexii foarte accentuate sau unor infecții intercurrente, în special pulmonare, favorizate de tulburări ale deglutiției (Edmonds, 1966).

Forme clinice. a) *Formele rigide și akinetice (tipul Westphal)* se întîlnesc de obicei la o vîrstă tînră și la copii. Recunoașterea acestor forme și identificarea lor s-au făcut pornind de la patru categorii de fapte: observarea de forme hipertone în familii unde existau cazuri tipice coreice; apariția secundară a rigidității în formele inițial coreice; existența în sușele de Huntington a unor cazuri, mai ales la copil, simulînd boala Wilson, dar care erau de fapt forme rigide; descrierea de către Urechia și Malescu (1923) a unei „rigidități palidale progresive”, prezentînd leziunile bolii Huntington. După Brion și Comoy (1965), 25% din formele rigide încep înainte de 10 ani, 52,8% înainte de 20 și 79,2% debutează înainte de 30 de ani.

Evoluția acestor forme poate fi schematizată după cum urmează (Bittenbender, Guadfasel, 1962):

- forme care încep ca o coree obișnuită, pentru ca ulterior să apară o hipertonie și o diminuare netă a mișcărilor anormale;
- forme care evoluează tot timpul cu rigiditate și akinezie (fără hiperkinezii);
- cazuri în care există, de la început, un amestec de redoare și hiperkinezie sau în care, după un debut rigid, apar mișcări coreice tipice.

Vîrsta de debut influențează modalitatea evolutivă. Astfel, 62,5% dintre formele cu rigiditate permanentă încep înainte de 20 de ani, pe cînd 65% dintre formele cu debut coreic apar după această vîrstă.

Tulburările psihice nu au nici un caracter particular, dar adesea, din cauza aspectului exterior, a tulburărilor de atenție și de memorie, acești bolnavi sînt considerați drept schizofrenici.

Semnele neurologice sînt dominate de hipertonie. Mișcările coreice dispar în caz de hipertonie accentuată sau sînt limitate la nivelul feței. Se poate observa o tremurătură de acțiune, adeseori foarte evidentă la membrele superioare.

Akinezia este elementul major al formelor rigide.

Uneori există mișcări atetozice și distonice, spasme de torsiune, secuse mioclonice.

Epilepsia ar fi frecventă, fiind semnalată în 50% din cazuri, mai ales sub forma de crize generalizate. În formele tipice coreice crizele comițiale s-ar întîlni numai în 3% din cazuri. Manifestările epileptice apar adesea după ce hipertonia s-a instalat. Conform cercetărilor lui Jervis (1963), în formele infantile 2 cazuri din 3 au crize epileptice.

S-au observat paralizii ale mișcărilor conjugate ale globilor oculari (mai ales interesarea verticalității) și semne piramidale sub forma exagerării reflexelor osteotendinoase și clonus. Semnul Babinski este rareori semnalat.

În esență, după Tridon și colab. (1964), simptomatologia clasică a acestor forme este dominată de o tetradă: hipokinezie + hipertonie + întîrziere intelectuală + crize comițiale.

Evoluția este mai rapidă decît în formele coreice, iar diagnosticul apare foarte dificil, mai ales în lipsa cazurilor familiale tipice ori similare. J. R. Vallejo și colab. (1972) ar fi identificat un caz cu ajutorul unei biopsii de nucleu caudat.

b) *Formele copilului* sînt actualmente binecunoscute și relativ numeroase. Majoritatea încep înainte de 10 ani și îmbracă forma rigidă akinetică. Crizele de epilepsie sînt frecvente.

S-au descris o *formă psihiatrică pură*, *forme deosebite după localizarea preferențială a mișcărilor* sau *după tipul de mișcări* (mișcări coreice, însoțite de adevărate spasme de torsiune), *forme asociate* altor boli degenerative ca: paraplegie spastică, siringomieli, distrofii musculare, atrofii cerebeloase, boala Pick. În aceste cazuri este probabil vorba de coincidența a două boli cu ereditate dominantă.

Diagnostic diferențial. Mișcările coreice trebuie deosebite de *ticuri*, care sînt mișcări foarte bruște, mai mult sau mai puțin ritmate, adesea stereotipate, reproducînd un gest din viața obișnuită și ivite pe un teren mintal particular, adesea infantil.

Semnul cel mai constant diferențial este faptul că ticurile diminuează considerabil sau chiar dispar în cursul mișcării voluntare, astfel încît, după Garcin (1952), „un bolnav cu ticuri nu strică nimic niciodată, contrar coreicului”.

Cîteodată însă deosebirea mișcărilor coreice de ticuri devine în practică dificilă, mai ales cînd ticurile se prezintă sub forma „bolii ticurilor” Gilles de la Tourette, fiind deosebit de intense, întinse și asociate unor alterări psihice grave, cu coprolalie.

Hemibalismul se deosebește de o hemicoree excesivă prin repetarea aceluiași teme motorii ale mișcărilor, în opoziție cu infinita varietate a mișcărilor coreice. Relativa integritate a trunchiului explică de ce hemibalismul „nu dansează” ca o coree.

Mișcările atetozice sînt lente, predomină la extremități, sînt însoțite adesea de spasme tonice și de hipertrofia mușchilor atinși.

După recunoașterea naturii coreice a mișcărilor, diagnosticul diferențial va fi făcut cu celelalte coree.

Coreea acută (Sydenham) apare la copil, fiind în raport cu o infecție streptococică.

Coreele senile cu debut la 60—65 de ani sînt sporadice, au o evoluție mai benignă și puține tulburări psihice. Unele ar putea fi însă adesea coree Huntington.

Coreele arteriopatice (Foerster) au o evoluție în genere cu mai multe agravări succesive. Controlul anatomic evidențiază numeroase lacune în nucleii cenușii.

Coreele cronice sifilitice însoțesc adesea paralizia generală (Urechia și Rusdea, 1922).

Coreele cronice care urmează unui accident vascular sînt de regulă unilaterale și neprogresive.

La copil, unele coree cronice precoce sînt puțin evolutive și nu determină tulburări psihice (Ginsbourg, 1966).

Formele rigide ale coreei Huntington vor trebui diferențiate de *degenerescenta hepatolenticulară*, de *boala Parkinson*, de *boala Creutzfeld-Jacob* și de *degenerescenta nigro-striată Adams și Van Bogaert* (1961).

De asemenea, formele rigide trebuie deosebite, la copil, de paralizia agitantă juvenilă (sindromul Hunt sau parkinsonul copilului), boală rară, în care, pe lângă simptomele extrapiramidale, există un sindrom piramidal constant, precoce, cu reflexe vii și Babinski bilateral.

Sindroamele parkinsoniene posttraumatice sau *tumorale* sînt extrem de rare la copil. *Parkinsonismul neuroleptic* se întîlnește într-un context de maladie psihiatrică.

Boala Fahr (1930) și unele *encefalite* prezintă sindroame akinetohipertone, dar anamneza și cortegiul semnelor asociate nu pretează la confuzie.

Diagnosticul diferențial al formelor rigide trebuie făcut și cu *atetoza dublă* și *boala Hallervorden Spatz* (vezi capitolele respective).

Tulburările psihice din coreea Huntington impun și ele diferențierea de paralizia generală, demențele presenile.

Paralizia generală va fi recunoscută prin elementele delirante, disartrie, tremurături, semnele oculare și reacțiile biologice.

Maladia Pick asociază o deteriorare progresivă, care determină mai ales reducerea globală a stocului de idei, cu mari tulburări de atenție și adesea apragmatism, stereotipii, afazie amnezică.

În *boala Alzheimer*, demența este adîncă, masivă, cu tulburări de orientare temporo-spațială precoce, sindrom afazo-apraxo-agnozic, uneori rigiditate și comițialitate generalizată.

Diagnosticul coreei Huntington, aparent simplu, poate fi dificil, cînd caracterele ei clinice sînt incomplete, pretînd la confundarea cu alte afecțiuni; cînd lipsesc datele familiale, cînd asocierea hiperkineziilor și a

tulburărilor mintale nu este evidentă, dacă sensul evolutiv al simptomelor nu se afirmă, incertitudinea persistă pînă la conturarea semnelor clasice evocatoare, în corelație cu unele indicii biologice care vor deveni pe viitor, probabil, mai semnificative.

Fiziopatologie și tratament. Tratamentul coreei Huntington se bazează pe unele ipoteze privind fiziopatologia bolii.

Se admite că leziunea striată suprimă inhibiția exercitată de striat asupra structurilor vecine, fapt care explică apariția mișcărilor coreice.

Se credea că în coreea Huntington dopamina va fi crescută în contrast cu scăderea ei în Parkinson, și aceasta pentru motivul că anumite medicamente care interferează cu metabolismul dopaminei ameliorează mișcarea coreică, dar, scăzînd mai mult dopamina, ele pot induce un sindrom parkinsonian.

De fapt metabolismul dopaminei este aproape normal în coreea Huntington și în realitate predominanța efectelor dopaminergice din această boală s-ar explica printr-o hipersensibilitate a receptorilor dopaminergici (Klawans, 1973).

Oricum, medicamentele care au efect antidopaminergic ar duce la o ameliorare a mișcărilor coreice. Ele pot fi clasificate în două categorii, după cum (a) provoacă o depleție a dopaminei cerebrale sau (b) blochează receptorii dopaminergici.

a) *Medicamente care determină o depleție a dopaminei cerebrale.* *Rezerpina*, care provoacă o depleție globală a monoaminelor cerebrale, reprezintă primul drog al seriei. Posologia progresivă, atîngînd doze de 5—10 mg/zi, provoacă un efect terapeutic spre sfîrșitul celei de-a doua săptămîni. Are însă inconvenientul apariției unui sindrom depresiv. În plus, tratamentul îndelungat nu ar fi lipsit de riscuri, mai ales că rezerpina nu scade numai dopamina, ci diminuează totodată și concentrația serotoninei din nucleii de la bază.

Alte substanțe care provoacă o depleție mai specifică au fost încercate:

— *alfa-metil-paratirozina* împiedică sinteza catecolaminelor, prin intermediul inhibării tirozinhidroxilazei. Rezultatele ar fi rapid favorabile (Birkmaier, Mentasti, 1967);

— *alfa-metil-dopa* (Dopegyt), inhibitor moderat al dopa-decarboxilazei, acționează mai ales prin formarea unui fals mediator: alfa-metil-dopamina sau alfa-metil-noradrenalina, care înlocuiește mediatorul fiziologic.

Sourkes și colab. (1965) au relatat rezultate bune, care însă nu au fost confirmate de alții (Markham și colab., 1963; Rondot, 1975), pentru care efectele sînt mediocre, iar riscul hipotensiunii real;

— *tetrabenazina* (Sattes, 1960) acționează la fel ca rezerpina. Efectul terapeutic ar fi superior tuturor celorlalte droguri, ducînd la o ameliorare importantă în peste 80% din cazuri, în doze zilnice de 50—200 mg. Efectele secundare nu sînt numeroase, dar necesită întreruperea tratamentului.

S-au observat: somnolență, sindroame parkinsoniene, tendințe depresive, episoade confuzive; mai serioase ar fi unele accidente, ca tulburările de deglutiție, cu complicațiile lor infecțioase, care ar impune o deosebită precauție în tratamentele de durată.

b) *Medicamente care blochează receptorii dopaminergici.* Aceste substanțe, cele mai folosite actualmente în tratamentul coreei Huntington, neutralizează efectul dopaminei asupra receptorilor.

Au fost încercate diferite fenotiazine: clorpromazina, mezoridazina, fenotiazine fluorate, cu rezultate pozitive.

În prezent se folosesc mai ales trei produse: *perfenazina* (12—60 mg/zi), *tioproperazina* (2—5 mg/zi) și *tiopropazatul*, utilizat mai ales în țările anglo-saxone (20—60 mg/zi).

Toate aceste substanțe ameliorează mișcările coreice și, de asemenea, simptomele psihice, cu excepția semnelor dementiale. Adesea corectează tulburările de caracter. Dar posologia nu este ușor de adaptat, somnolența este uneori prea mare, iar apariția diskineziilor limitează valoarea tratamentului.

Tioproperazinei (Majeptil) i se atribuie prin excelență posibilitatea de a provoca efecte secundare de tip diskinetic, care s-ar explica tocmai prin acțiunea incisivă mai intensă și totodată acțiunea anticoreică mai puternică.

Mai mulți autori au relatat rezultate bune cu tioproperazină (Schott, 1960; Pomme, 1962). După unii (Bulandra și colab., 1968), tratamentul în doze de 2—5 mg/zi are o eficacitate superioară în coreele acute grave unde jugulează rapid agitația coreică (în câteva zile), spre deosebire de coreea cronică, unde rezultatele nu sînt la fel de spectaculare.

În orice caz posibilitatea apariției crizelor diskinetice, uneori, cu spasme respiratorii, a făcut ca butirofenonele să fie preferate.

Astfel, *Haloperidolul* este în prezent larg utilizat în Europa. Dozele zilnice variază între 6 și 10 mg.

Acțiunea este constantă, dar moderată; ea este mai evidentă în cazurile recente, însă uneori eficacitatea se poate epuiza.

Se subliniază raritatea efectelor secundare și a sindroamelor akine-to-hipertonice terapeutice.

Dat fiind că tulburarea metabolismului dopaminei nu este izolată, ci în genere în corelație cu alterările colinergice, în boala Parkinson fiind un deficit dopaminic și o predominanță colinergică, medicamentele care sînt folosite împotriva coreei cu scopul de a provoca un parkinsonism terapeutic vor acționa sau provocînd o blocare dopaminergică, așa cum am amintit, sau, dimpotrivă, stimulînd căile colinergice.

În acest scop s-a încercat *dimetilaminoetanolul* (Deanol), care, străbătînd bariera hematomeningiană, se transformă în parte în acetilcolină, crescînd conținutul intracelular al mediatorului. Walker și colab. (1973) au obținut rezultate favorabile cu doze de 300—1 000 mg/zi, dar Laterre (1975) și Tarsy (1977) nu au observat aceste efecte.

Oricum, este sigur illogic și periculos să se administreze anticolinergice în coree, chiar dacă este tratată cu neuroleptice.

Pe de altă parte, s-a constatat că în coreea Huntington acidul gamma-aminobutiric (GABA) este scăzut la nivelul nucleilor cenușii, enzima necesară sintezei sale (decarboxilaza acidului glutamic=GAD) fiind de asemenea diminuată (Bird și colab., 1973, 1974).

Barbeau (1973 b) a presupus că GABA ar fi un neuromediator care ar asigura controlul inhibitor al striatului asupra palidului.

Administrarea de GABA, 1 g/zi, sau de *Lioresal* (omolog al lui GABA), în doză de 90 mg/zi, nu a modificat mișcările involuntare. Fischer (1974), folosind doze mari de GABA, pînă la 16—32 g/zi, a observat 3 ameliorări semnificative din 7 cazuri. De fapt, majoritatea tentativelor terapeutice cu un GABA mimetic s-au soldat cu eșecuri, deocamdată. Este posibil ca substanța GABA mimetică să nu treacă bariera hemato-meningiană, sau receptorii GABA-minergici să nu funcționeze normal, după cum s-ar putea, de asemenea, ca numărul celulelor care utilizează GABA să fie diminuat în coreea cronică.

S-a mai încercat și administrarea unor substanțe care să modifice concentrația serotoninei. Rolul eventual al întreruperii circuitelor serotoninergice derivă din experiențele lui Poirier (1966, 1967), care, la maimuță, provoacă prin leziuni mezencefalice ventro-mediane mișcări coreice și un deficit în serotonină.

Dar nici administrarea de 5-hidroxitriptofan, precursor al serotoninei, nici tentativele opuse de diminuare a concentrației în serotonină nu au influențat mișcările coreice. Astfel, nici ipoteza unei hipersensibilități a receptorilor serotoninergici nu a găsit o aplicare practică valabilă.

În forma rigidă a coreei Huntington ar exista un deficit în dopamină, care ar explica ameliorarea acestei forme prin administrarea de L-Dopa (Barbeau, 1969) și anticolinergice.

Dar, după Bird și Iversen (1974), dopamina ar fi crescută în forma rigidă, astfel încît tratamentul cu L-Dopa sau anticolinergice nu ar fi numai nejustificat, ci chiar nociv, putînd determina diskinezii.

Pe lîngă diminuarea de GABA, acești autori au observat în coree și o reducere a activității colin-acetil-transferazei, care explică scăderea transmiterii colinergice, posibil remediată prin tratamentul cu tioridazină; dimpotrivă, în cazul administrării de substanțe anticolinergice, colin-acetil-transferaza a fost găsită și mai diminuată.

De aceea autorii cred că, pînă se va găsi o metodă potrivită pentru a se corecta scăderea de GABA și de colin-acetil-transferază, în coreea Huntington fenotiazinele și tetrabenazina vor continua să reprezinte terapia cea mai eficace.

Desigur, este dificilă aprecierea obiectivă a rezultatelor unei terapii în boala Huntington. Utilizarea de teste psihomotorii în acest scop a fost propusă, deși mai importantă apare ameliorarea direct observată în activitățile personale ale bolnavului.

Nu trebuie să se uite că toate aceste tratamente nu au decît un rol paliativ, inclusiv intervențiile stereotaxice, și că evoluția bolii rămîne deocamdată nemodificabilă.

5.7.2. COREEA ACUTĂ SYDENHAM

Boala apare mai frecvent în copilărie, fiind caracterizată prin mișcări involuntare de tip coreic, care se produc pe un fond de hipotonie musculară.

Istoric. Cunoscută încă din evul mediu, ca „dans al Sfîntului Vitus“, și considerată ca o demonomanie, este descrisă în 1685 de Sydenham

sub numele de „*chorea Sancti Viti*”; deși autorul, al cărui nume a rămas ulterior legat de coreea acută, a notat predilecția bolii pentru a doua copilărie, evoluția ei acută și caracterele clinice, el a atribuit afecțiunii o origine psihogenă.

Abia în 1810, Bouteille de Manosque deosebesc coreele adevărate de coreele simptomatice, arătând principalele simptome ale bolii, în afară de endocardită.

Dar în 1850, Germain Sée afirmă relațiile coreei cu afecțiunile organice ale cordului și cu reumatismul și, puțin mai târziu, în 1866—1867, Roger confirmă aceste concluzii.

În acest timp apar o serie întreagă de alte interpretări etiologice nereumatismale: sifilis — spun unii, gripă sau infecții variate — susțin alții, sau chiar din nou isterie — afirmă câțiva. Dar linia trasată de adepții lui Germain Sée sporește treptat și cercetările clinice sau anatomice cîștigă în importanță.

Fără a insista asupra acestei perioade, subliniem că în prezent au fost aduse noi date biologice, iar majoritatea autorilor nu mai contestă relațiile dintre coreea Sydenham și reumatismul Bouillaud.

Etiologie. Se admite în general originea reumatică a coreei, deși statisticile privind existența unui reumatism în antecedentele bolnavului variază între 30 și peste 60%; unii găsesc chiar o proporție de 92%.

Divergențele au probabil mai multe explicații: în primul rînd, faptul că nu toate statisticile urmăresc suficient timp evoluția și viitorul coreicului spre a înregistra cazurile în care reumatismul sau cardita apar după episodul de coree acută; în al doilea rînd, însăși eticheta de reumatism poliarticular acut nu se bazează pe criterii diagnostice uniforme, ci variabile după autori și după cum se iau în considerație sau nu datele de laborator.

În general se admit o serie de criterii majore și minore pentru stabilirea diagnosticului de boală reumatică; poliartrita, leziunea cardiacă (valvulita mitrală, mai rar aortică, ocazional pericardita), coreea, nodulii reumatici subcutanați (Meynert), eritemul marginal (aberant) constituie semne majore, primele trei fiind cele mai importante ca frecvență.

Criteriile minore sînt clinice și biologice; ele cuprind: un episod febril, dureri articulare migratorii fără semne obiective, sechele de afecțiune valvulară (de ex. un murmur de insuficiență mitrală) sau prelungirea intervalului *P—R* pe electrocardiogramă, date de laborator indicînd modificări ale proteinelor plasmatică, ca dovezi ale procesului inflamator (viteză de sedimentare crescută, creșterea fibrinogenului, a globulinelor serice, testul proteinei C-reactive), semne de reacție imunologică, în sensul creșterii anticorpilor antistreptococii (de ex. creșterea titrului antistreptolizinei O) și, în sfîrșit, prezența de streptococi hemolitici în exsudatul faringian.

Dar s-a observat că testele de reacții inflamatorii nespecifice, ca și reacțiile imunologice, care sînt pozitive în perioada acută reumatică, tind să devină negative în perioada manifestării coreice.

Coreea reumatică urmează de obicei poliartritei după un interval de timp variabil între 2 la 5 luni; leziunile cardiace din coree sînt iden-

tice aceloră din reumatismul acut, cu prezența nodulilor Aschoff în amîndouă situațiile.

Există o identitate de evoluție între coree și reumatism, cu posibilitate de recidive în ambele; epidemiologic, se constată că maximum incidenței anuale a reumatismului precedă cu aproximativ 2 luni maximum frecvenței atinse de curba coreică. Aceste date tind să arate că, de fapt, coreea este o manifestare tardivă a infecției streptococice.

Asocierea frecventă a atingerii cardiace reumatice cu o coree acută — la o treime din coree (Aron și colab., 1965) —, observația apariției mai frecvente a carditei reumatice la bolnavii care au avut în antecedente coree Sydenham și efectul profilactic al terapiei antistreptococice pledează pentru existența unei reacții tisulare imuno-alergice între toxina streptococică și organism.

Manifestarea clinică respectivă — reumatism acut, cardită sau coree — depinde evident de localizarea acestei reacții pe sinovială, cord sau sistemul nervos.

Există un număr de coree la care nu se poate evidenția nici o relație cu reumatismul infecțios și în aceste cazuri de așa-zise coree simple s-au căutat alte surse etiologice.

Dar cel mai plauzibil era să se considere aceste coree simple tot ca forme de coree reumatismale, apărute după un episod reumatic subclinic sau după o infecție streptococică silențioasă, mai ales că studii statistice (Christiaens și colab., 1964) demonstraseră lipsa oricărei diferențe între cele două tipuri de coree în privința testelor de laborator.

Un alt rol etiologic a fost atribuit amigdalitei cronice, care a fost deseori observată la copiii coreici; ipoteza unei acțiuni nocive a toxinei, care ar invadea pe cale limfatică, nervoasă, sistemul nervos, pornind de la amigdale, se baza pe vindecarea rapidă, uneori, a coreei (în câteva zile) după amigdalectomie.

În exsudatul amigdalian s-a găsit, în unele cazuri, un streptococ hemolitic asemănător celui din scarlatină (Drăgănescu, 1952). S-au observat în antecedentele recente ale coreicilor diverse boli infecțioase — scarlatină, rujeolă, tuse convulsivă, difterie, tifos, malarie etc. și, fără rezultat, au fost incriminați mulți agenți presupuși etiologici: pe lângă streptococul hemolitic, variate virusuri filtrabile, alergene, substanțe toxice cu tropism special pentru ganglionii bazali etc.

Deși cauza reală a coreei nu este astfel dovedită în toate cazurile, în practică, în schimb, se impune întotdeauna examinarea atentă a cordului, efectuarea testelor de laborator în vederea decelării unei infecții reumatismale streptococice și aplicării tratamentului specific corespunzător.

Aceste măsuri sînt necesare, deoarece astăzi coreea Sydenham este interpretată ca o encefalită acută reumatismală, produsă pe cale toxicoinfecțioasă sau alergică.

Coreea este mai frecventă între 6 și 15 ani și predomină la fete, cazurile fiind cam de două ori mai numeroase decît la băieți.

Există o oarecare predilecție pentru anumite anotimpuri, majoritatea cazurilor apărînd în martie-aprilie și în noiembrie-decembrie; dar statisticile nu sînt toate de acord asupra acestor luni de vîrf.

Infecția coreică ar fi favorizată de existența unui teren special, ea dezvoltându-se în special la copiii astenici, delicăți, sensibili, care au în familie bolnavi tarați, care suferă de migrenă etc.

Ca factori ocazionali declanșanți sau revelatori, se citează emoția, traumatismele, infecțiile banale acute.

Din punct de vedere fiziopatogenic, etiologia infecțioasă streptococică reumatismală este admisă pentru coreele cu antecedente cardio-reumatice și pentru coreele simple aparent primitive, odată cu existența unei predispoziții de teren constituționale. Leziunile cerebrale par să reprezinte efectul unei reacții imunitare locale, realizând de fapt mai mult o „encefalopatie“, decât o encefalită adevărată.

Mecanismul fiziopatologic al mișcărilor coreice acute nu prezintă particularități față de hiperkineziile coreice în general și nu ne vom opri asupra lui, deoarece diferitele teorii au fost pe larg discutate într-un capitol aparte.

Anatomie patologică. Leziunile constatate în puținele cazuri cu evoluție letală nu sînt prea caracteristice, fiindcă pot fi provocate și de complicațiile cerebrale septico-endocarditice ale coreei reumatismale.

Se observă astfel modificări inflamatorii, vasculare difuze nespecifice (infiltrații perivasculare, vasodilatații, hemoragii peteșiale), dar există și degenerări neuronale, mai mult sau mai puțin accentuate și mai mult sau mai puțin diseminate, cu glioza reacțională de tip microglial.

După caz predomină sau leziunile inflamatorii, sau cele degenerativ-toxice; topografia leziunilor arată o predilecție pentru striat, cortexul fronto-parietal, partea laterală a talamusului, nucleul dințat; regiunile subtalamică și mezencefalice sînt interesate mai ales în cazurile cu leziuni inflamatorii importante.

Cîteodată se constată focare necrotice miliare prin embolii septice endocardice.

Se poate conchide că, deocamdată, nu se conturează nici un tablou histopatologic specific coreei Sydenham.

Simptomatologie. Debutul. Boala poate începe brusc, dar mai adeseori se dezvoltă treptat, în cîteva săptămîni. Cele trei simptome cardinale ale coreei Sydenham sînt mișcările coreice, hipotonia și labilitatea emoțională. Acestea se observă aproape de la început și în deplina lor intensitate în formele cu debut acut, care reprezintă aproximativ 1/5 din cazuri.

În formele insidioase, tabloul clinic se completează progresiv. Mult timp mișcările involuntare pot fi atît de slabe și de puține, încît ele trec neobservate. În această fază copilul este nervos, iritabil, neascultător, pare că și-a schimbat caracterul, devine neatent la școală, nu poate sta liniștit, profesorul observă că elevul și-a modificat scrisul, care se deteriorează; uneori, copilul scapă obiectele din mînă, merge țăpăit. Treptat însă mișcările coreice devin mai evidente, mai frecvente, de o amplitudine mai mare și mai răspîndite ca topografie, astfel încît diagnosticul de coree se precizează de la sine, înlăturînd ipoteza inițială a unor tulburări psihonevrotice.

Perioada de stare. Vom descrie aici, pe scurt, caracterele mișcărilor coreice și apoi repercusiunea lor asupra stării generale a bolnavului.

Mișcările coreice sînt *involuntare*, spontane, ilogice, fără scop, contradictorii, neadaptate, bruște, dar scurte, ca și cînd ar fi neterminate, aritmice, dezordonate, neprevăzute, de amplitudine adesea mare, putînd realiza deplasări segmentare importante, de viteză intermediară între tic și atetoză.

În plus, mișcările — la început localizate la față și la membrele superioare — se generalizează, interesînd nu simultan, ci succesiv, fără nici o ordine cronologică, diferitele grupe musculare.

Aceste mișcări au o variabilitate extremă în privința sediului, ritmului, intensității, ceea ce imprimă aspectului bolnavului o mobilitate neîncetată.

Mișcările nu se produc, așadar, niciodată simetric și niciodată sincron. Ele sînt exagerate de eforturi mintale, activități fizice, emoții, suferințe, oboseală și, dimpotrivă, diminuează în relaxare, izolare, pentru a dispărea în somn.

Prin comparație cu hiperkineziile din coreea Huntington, mișcările în coreea acută Sydenham sînt mai rapide, mai neașteptate, mai dezorganizate și predomină distal; coreicul cronic are mișcări mai ales la nivelul musculaturii proximale, care uneori îmbracă un aspect semi-intențional.

Intensitatea mișcărilor depinde de forma clinică; în cazurile grave, activitățile bolnavului sînt compromise: copilul nu mai poate mânca, mîinile nu-l mai ascultă, are dificultăți în masticatie și deglutiție, vorbirea devine bolborosită, explozivă, întreruptă de pauze și zgomote respiratorii; scrisul, spălatul, îmbrăcatul, uneori nici ortostatismul, nici mersul nu mai sînt posibile și agitația coreică extremă devine atît de violentă, încît copilul se poate răni, lovindu-se de obiectele din jur; în această formă bolnavul apare profund epuizat, iar insomnia accentuează mai mult alterarea stării generale.

În schimb, în formele fruste sau ușoare, mișcările involuntare trebuie să fie detectate prin tehnici speciale. Un semn, descris de Kreindler (1952) sub denumirea de „semnul indicelui“, constă în faptul că bolnavul coreic nu poate menține multă vreme un indice întins, ci acesta are mereu tendința de a se flecta, din cauza existenței unei tulburări particulare a inervației voluntare.

De fapt un test foarte sensibil constă în a cere bolnavului, care stă în poziție șezîndă, să mențină ochii închiși, limba parțial scoasă afară printre buzele strînse, iar membrele superioare și inferioare complet extinse. În această situație se poate observa, cu ușurință, apariția unor mișcări la nivelul feței, limbii, extremităților.

„Semnul pronator“ (Wilson), adică pronația, rotația în afară a palmei, cînd bolnavul ridică brațele deasupra capului, nu ar fi un semn sensibil și nici specific pentru coree.

Este indicată provocarea mișcărilor coreice, obligînd pe copil să stea pe scaun imobil, cu palmele sprijinite pe coapse, în fața examinatorului. Această imobilitate forțată poate declanșa curînd mișcări coreice. Sau se recomandă ca examinatorul, în timp ce pune întrebări bolnavului, să sprijine cu mîinile sale brațele și antebrățele pacientului, în așa fel, încît să poată simți prin palpare mișcările involuntare.

Uneori, cînd i se cere copilului să strîngă mîinile medicului mai multă vreme, intensitatea strîngerii variază rapid la intervale scurte, fiind cînd crescută, cînd scăzută și neputîndu-se menține constantă, ca la copilul normal.

Tulburarea aceasta poate fi observată și prin procedeul sfigmomanometrului cu mercur: bolnavul nu reușește să strîngă cu o forță continuă, egală, manșonul umflat al tensiometrului pentru ca mercurul să rămîină la nivelul indicat de examinador, ci sînt vizibile oscilații rapide ale coloanei de mercur.

Strîngerea cu putere a pumnului favorizează apariția mișcărilor coreice la nivelul piciorului.

Dar nu numai activitatea fizică, ci și cea mintală este în măsură să sensibilizeze instabilitatea coreică latentă: o metodă simplă constă, astfel, în a da copilului să efectueze calcule aritmetice mintal, în timp ce examinadorul inspectează atitudinea și mișcările care apar.

Cîteodată mîna coreicului are o postură deosebită: cînd întinde brațele înainte, mîna este ușor flectată la nivelul pumnului, iar degetele sînt menținute în parțială hiperextensie metacarpo-falangiană.

Hipotonia musculară reprezintă, după mișcările involuntare, al doilea semn important al coreei. Ea se recunoaște prin punerea în evidență, clasică, a hiperextensibilității articulare, cu mărirea amplitudinii mișcării pasive în toate segmentele, și printr-o creștere a pasivității, adică prin diminuarea rezistenței față de o mișcare pasivă. Toate segmentele membrilor sînt mai balante decît la un copil normal.

Uneori hipotonia poate fi atît de mare, încît dificultatea sau chiar imposibilitatea de a face o mișcare sînt confundate cu o paralizie.

Reflexele osteotendinoase, uneori diminuate, sînt în general păstrate; interpretarea lor este adesea dificilă, din cauza mișcărilor coreice care se suprapun peste contracția reflexă.

Nu există tulburări de sensibilitate obiective, sfincteriene, nu sînt decît rareori prezente discrete semne piramidale (Babinski) sau cerebeloase propriu-zise, alterarea coordonării fiind de obicei explicată prin interferența mișcărilor coreice cu actul voluntar.

Se observă, în schimb, de multe ori dureri în membre, care sînt de fapt articulare și nu de natură neurologică, constituind un argument în favoarea originii reumatice a coreei.

Labilitatea emoțională este un simptom obișnuit, care poate fi evident de la începutul bolii; se notează stări de iritabilitate, insomnii, dificultate de concentrare a atenției. Aceste tulburări nu sînt în general importante, dar ele pot persista multă vreme după încetarea mișcărilor involuntare, întîrziînd reluarea unei activități școlare normale.

Foarte rar, și numai în cazurile grave, apar stări confuzionale, depresive, fenomene delirante.

Examenul cardiologic trebuie să fie întotdeauna principala grijă a medicului în fața unui bolnav de coree, deoarece atingerea cordului este frecventă și adesea serioasă.

Practic este vorba de o endocardită valvulară, cel mai des mitrală și mai rar aortică sau mitro-aortică. Pentru unii autori insuficiența mitrală este leziunea valvulară cea mai comună, tradusă printr-un murmur sistolic la vîrf, cu iradiere în axilă. Rareori se descoperă o mio-

cardită, detectabilă numai electrocardiografic, prin alungirea intervalului *P—R*.

Pericardita este de asemenea rară. Semnele clinice de endocardită reumatică s-ar găsi în aproape jumătate din cazuri.

Nu se observă alte leziuni viscerale în coree. Uneori, există o ușoară hipertermie, pulsul poate fi accelerat, apar câteodată modificări vasomotorii, hiperhidroză, dermatografism.

Examenale de laborator de rutină sînt de obicei normale.

Se notează în unele cazuri o ușoară leucocitoză, cu o relativă limfocitoză și eozinofilie, viteză de sedimentare crescută. Lichidul cefalo-antistreptolizinelor O, a vitezei de sedimentare și a alfa-globulinelor, dar nu se poate stabili nici un raport strict între aspectul clinic și rezultatele acestor teste. Ele sînt adesea negative în coree cu trecut reumatic sau endocardită reumatică și pozitive în coreele aparent simple, nelegate de vreo infecție reumatică.

Electromiograma are aceleași caractere ca în coreea Huntington, dat fiind identitatea fundamentală a mișcărilor anormale. Se observă descărcări de unități motorii neregulate ca durată, amplitudine, compoziție, interesînd unul sau mai multe grupe musculare, fără a da în general tulburări de inervație reciprocă.

Electroencefalograma nu este caracteristică; se observă o disritmie generalizată nespecifică.

După unii autori (Johnson, Millichap, 1964), traseele arată apariția de unde lente (3—4 c/sec.), cu predominanță posterioară, ample, paroxistice și simetrice, chiar dacă mișcarea coreică este unilaterală.

Nu există astfel niciodată o activitate focală *theta* sau *delta* și prezența unui atare focar trebuie să sugereze posibilitatea unei tumori profunde.

Cînd mișcările coreice sînt slabe sau atipice, prezența unor ritmuri lente sinusoidale (2—3 c/sec.) posterioare în momentul închiderii ochilor poate constitui un argument în sprijinul diagnosticului. Dar traseele normale nu exclud nicidecum coreea Sydenham. Totuși anomaliile EEG sînt comune și au fost găsite de Thiébaud (1968) în 84,7% din cazuri.

Corelația dintre aspectul, forma coreei sau datele de laborator (V.S.H., titrul antistreptolizinelor) și modificările EEG este negativă. Dar se poate afirma existența unei relații între boală și modificările EEG, deoarece după vindecarea coreei Sydenham traseul EEG se normalizează.

Evoluția coreei acute este favorabilă, dar durata bolii apare variabilă în raport cu gravitatea și cu tratamentul aplicat. În general, se poate vindeca spontan în 4—8 săptămîni. Formele severe și rebele durează mai multe luni, chiar un an de zile sau peste, putînd fi considerate coree cronicizate. Adesea restabilirea este incompletă, copilul rămînînd încă iritabil, neliniștit, cu mici mișcări involuntare.

Recidivele sînt obișnuite; după 6—12 luni, uneori după 2—3 ani și chiar după 5 ani, boala reapare. Frecvența recidivelor ar fi întîlnită la 30—50% din cazuri, putîndu-se înregistra mai multe (3—4) la același copil. În general, după un interval de 2 ani de la primul atac, recidiva are mai puține șanse să apară.

Dacă însă copilul este corect tratat, evoluția lungă și recidivele numeroase sînt posibile, dar excepționale.

În medie vindecarea se produce în 2—3 săptămîni, iar tratamentul profilactic scade apreciabil incidența recidivelor.

Inconvenientul coreei este pentru copil întreruperea școlarității și un test clasic de vindecare constă în redobîndirea unui scris normal.

Trebuie subliniat că recidiva nu agravează cardiopatia preexistentă, dar pe de altă parte prognosticul coreei depinde, de fapt, de starea cordului.

Mortalitatea foarte mică (sub 10%) se datorează endocarditei reumatismale și hiperkineziilor epuizante din forma gravă.

Forme clinice. După gravitatea bolii se disting (a) forme ușoare, (b) medii și (c) grave.

a) *Formele ușoare* prezintă toate simptomele coreei, dar într-o măsură atenuată. Diagnosticul acestora nu este dificil, mai ales cînd se folosesc diferitele metode clinice de intensificare sau favorizare a hiperkineziilor. Există însă cazuri, cu deosebire fruste, fără mișcări coreice, chiar atenuate, și numai cu unele contracții bruște localizate distal, care amintesc ticurile, alteori miocloniile; în aceste situații sînt necesare pentru diagnostic examenul electromiografic, investigațiile cardiologice, reumatologice electroencefalografice.

b) În *formele medii*, obișnuite, mișcările sînt reprezentate de cîteva grimase și interesează în special mîinile, destul pentru a tulbura activitățile normale. Semnele psihice nu sînt accentuate.

c) *Formele grave*, cu hiperkinezii violente, epuizante, cu febră peste 40°, confuzie, delir, puls filiform, cianoză, cașexie terminală (encefalită coreică, starea de rău coreic descrisă de Charcot), nu se mai observă astăzi. Cazurile cele mai grave cu agitație mare, insomnie și mișcări involuntare continue, tratate de Thiébaut (1968), s-au vindecat la fel ca și celelalte coree.

Există *forme mintale*, în care predomină tulburările psihice, iar mișcările involuntare sînt abia schițate.

Formele de coree cronicizată sînt reprezentate de persistența atenuată a unor mișcări involuntare, uneori ani de zile, și care pot de asemenea suferi recrudescențe temporare.

Coreele parțiale sînt limitate, localizate la anumite grupe musculare, la un membru (monocoree), la membrele de o singură parte a corpului (hemicoree) sau la membrul superior de o parte și la membrul inferior de partea opusă (coree încrucișată). Sînt forme ușoare, dar care se transformă deseori într-o coree obișnuită.

„*Coreea moale*“, descrisă de Gowers (1881) sub denumirea de „coree paralizică“, a fost în aceeași perioadă etichetată de West ca o „coree moale“. De fapt, hipotonia extremă împiedică mișcările, simulînd o paralizie. Ea poate fi limitată, parțială sau generalizată, cînd copilul, moale, nu este capabil să păstreze poziția șezîndă, să meargă, să vorbească (mutism caracteristic), să mestece sau să înghită.

Reflexele osteotendinoase sînt greu de obținut; pot să apară: febră, o stare de prostrație semne de deshidratare. EEG este adesea patologic, cu unde lente în derivațiile posterioare. Uneori sînt tulburări psihice

mai accentuate. Evoluția mai prelungită ajunge totuși la vindecare, după o perioadă în care hipotonia diminuează și mișcările involuntare devin ceva mai evidente.

Prognosticul depinde de prezența sau absența leziunilor cardiace; se va acorda o atenție deosebită măsurilor de igienă, evitându-se aspirația alimentelor prin căile aeriene, apariția escarelor, a tulburărilor echilibrului electrolitic, a deshidratării.

„Coreea moale“ poate debuta ca atare sau devine „moale“ după o perioadă de coree obișnuită; cînd debutează ca o coree hipotonă, cu flaciditate, diagnosticul este posibil prin constatarea unor rare și foarte slabe mișcări involuntare. Astăzi „coreea moale“ se observă excepțional de rar.

Coreea gravidică a devenit de asemenea rară în ultima vreme. Este singura coree care afectează adultul și se consideră a fi de fapt o coree acută Sydenham, care a recidivat tardiv, cu ocazia sarcinii. În acest sens s-a spus că sarcina reprezintă piatra de încercare a vindecării coreei.

Întocmai ca în coreea Sydenham a copilului, în aproximativ 60% din cazuri se găsesc antecedente coreice, sau reumatice, iar în 1/3 din cazuri sînt leziuni cardiace. Coreea gravidică afectează mai ales primiparele și se produce în cursul primului trimestru al sarcinii, în aproximativ jumătate din cazuri. Ea se poate repeta cu ocazia sarcinilor următoare. În unele cazuri coreea apare ca prim episod, în sarcină, fără alte antecedente de tip reumatic. Tulburările psihice sînt mai accentuate ca la copil, mișcările involuntare apar generalizate, intense, formele grave evoluind cu febră și terminîndu-se letal pentru mamă și fetus; dar această evoluție este în prezent foarte rară.

Se indică în cazurile grave întreruperea sarcinii, pentru a evita o evoluție nefavorabilă, întrucît tratamentul nu poate avea decît o acțiune de diminuare a agitației și a hiperkineziilor și nu duce la vindecare atît timp cît sarcina continuă. Uneori, însă, în formele ușoare, se poate aștepta, lăsînd sarcina să evolueze normal, deoarece după naștere mișcările coreice dispar rapid. În tot cazul, antecedentele de reumatism febril sau de coree nu reprezintă o contraindicație pentru maternitate.

Diagnostic pozitiv și diferențial. De obicei diagnosticul coreei acute Sydenham nu este dificil: apariția acută în copilărie, prezența antecedentelor cardio-reumatice, datele de laborator sînt elemente demonstrative.

Uneori, însă, este greu de aflat de la părinți dacă mișcările coreice existau sau nu mai de timpuriu, încă din prima copilărie. Cu alte cuvinte, afirmarea precisă a caracterului cîștigat, și nu congenital, al hiperkineziilor coreice este dificilă, din cauza debutului adesea insidios din coreea acută.

Dar în *encefalopatiile infantile* mișcările coreice sînt întovărășite de alte simptome — piramidale, psihice, atetozice etc. —, împreună cu care realizează un tablou clinic mult mai complex decît acel al coreei simple acute.

Formele infantile și juvenile ale coreei cronice Huntington sînt de obicei de tip rigid-akinetic, dar chiar variantele coreice se pot deosebi prin elementul familial și tulburările demențiale progresive.

Coreea hemiplegicilor este o hemicoree, care apare înaintea sau după instalarea unei hemiplegii de origine vasculară; semnele piramidale, chiar discrete, confirmă diagnosticul.

Coreea de natură vasculară poate apărea și în *sindromul talamic*, dar, pe lângă existența și a altor simptome talamice, mișcările coreice au și un caracter atetozic, interesând în special mîna și degetele.

Coreea paralizică sau „moale” se deosebește de o *paralizie periferică* prin absența modificării reacțiilor electrice și de o *paralizie centrală*, prin lipsa semnelor piramidale.

Mișcările coreice din *encefalite* se integrează într-un sindrom neurologic complex encefalitic, care nu poate fi confundat cu o coree Sydenham.

Coreea isterică se recunoaște prin împrejurările în care apare, prin aspectul în general ritmic al mișcărilor, dansant uneori, și prin efectul favorabil al psihoterapiei.

În sfîrșit, coreea poate fi întîlnită în numeroase alte etiologii, în care însă leziunile cerebrale sînt difuze, iar aspectul hiperkineziilor coreice nu este totdeauna pur, ci combinat cu atetoză, rigiditate, tremurături etc.

De asemenea, *sindromul coreic* este uneori provocat de diverse droguri (neuroleptice și alte substanțe), de *tulburări metabolice și hormonale*. Dar toate aceste posibilități etiologice ale unor sindroame coreice, ușor de diferențiat de coreea Sydenham, vor fi amintite separat.

Tratament. *Tratamentul coreei acute* constă în: (a) tratarea bolii de fond reumatismale, în cadrul căreia se manifestă coreea, și totodată (b) în tratarea simptomatică a hiperkineziilor coreice.

a) *Tratamentul etiologic* are drept scop să prevină complicațiile cardiace, recidivele reumatice sau coreice ale reumatismului poliarticular acut. El se bazează pe administrarea de *penicilină* și pe *corticoterapie*.

Se începe cu doze zilnice de *penicilină* de obicei de 1 milion unități, timp de 10—15 zile sau 3 săptămîni, pînă la dispariția mișcărilor coreice, pe care de fapt penicilina nu le influențează, ci previne endocardita și recidivele.

În acest scop profilactic penicilinoterapia va trebui ulterior continuată în doze de 1 200 000 u. benzatin-penicilină, injectate o dată pe lună sau o dată la 3 săptămîni. Această injecție lunară de penicilină nu va fi suprimată înainte de cel puțin 5 ani de zile și, deoarece unele statistici arată posibilitatea apariției complicațiilor cardio-reumatice și după un interval mai mare de 5 ani, este de preferat ca profilaxia penicilinică să fie prelungită pînă la vîrsta de 20 de ani.

Această terapie preventivă prelungită ar fi indicată în cazurile de reumatism febril grav cu cardiopatie, pe cînd în restul formelor, un tratament regulat pe termen de 5 ani este suficient.

Dacă în această perioadă apare o infecție faringiană streptococică, se crește temporar doza de penicilină la 1—2 milioane u./zi, pentru a combate reinfecția.

Amigdalectomia, indicată uneori, nu are consecințe agravante asupra coreei, așa cum s-a crezut, ci, dimpotrivă, ar favoriza vindecarea, dar intervenția trebuie efectuată sub protecție de penicilină.

Corticoterapia are o valoare terapeutică mai discutată. Este evident indicată în formele care prezintă manifestări cardiace și reumatice asociate, dar și când datele de laborator indică existența unei reacții inflamatorii (de ex. viteză de sedimentare crescută).

De obicei sînt suficiente doze de 30 mg/zi de Prednison, timp de aproximativ 10 zile, după care doza se reduce cu cîte 5 mg/zi, fiind înlocuită cu aspirină 100 mg/kilocorp.

Se poate administra ACTH, în loc de Prednison, în injecții intramusculare, la copil 1—2 u./kilocorp/zi, fără însă a depăși în total 50 u./zi (repartizate în 4 injecții).

La adult se ajunge la 100 u./zi, administrate în patru injecții la intervale de 6 ore.

b) *Tratamentul simptomatic* are drept scop să amelioreze și să împiedice agitația, hiperkineziile coreice, care, dacă se prelungesc prea mult în timp, lasă în urma lor o predispoziție pentru instabilitate coreiformă și tulburări de comportament.

Mai de mult terapia se limita la izolarea copilului și la administrarea de arsenic sub forma soluțiilor Fowler sau Boudin, care nu erau calmante, ci se considerau tonice generale. În scop sedativ și somnifer se administrau bromuri, cloral, barbiturice.

Astăzi se folosește împotriva mișcărilor coreice tratamentul cu diverse tranchilizante sau droguri psihotrope.

Clorpromazina, *tioridazina* au dat rezultate bune; acțiunea tranchilizantă a *meprobamatului*, a *diazepamului* este utilă, dar rezultatele cele mai rapide și mai evidente se obțin prin neurolepticele incisive de tipul tioproperazinei și butirofenonei, care au o acțiune intens parkinsonizantă.

Evident că prin însăși natura bolii, curabilă, terapia aceasta anti-coreică are o justificare și o eficacitate cu mult superioară în coreea acută, față de coreea cronică.

Majeptilul (tioproperazină), în doze de 2—5 mg/zi, cam 0,1 mg/kilocorp/zi, are acțiunea cea mai rapidă. Ameliorarea începe după puține zile (2—4) și dispariția mișcărilor anormale se observă într-un interval de numai 5—10 zile (Bulandra și colab., 1968).

Pentru a evita complicațiile diskinetice-distonice oculo-facio-cervicale posibile, se asociază un antiparkinsonian (Romparkin); dar chiar dacă aceste crize motorii apar, pentru jugularea lor este suficientă întreruperea tratamentului; cu dozele reduse de mai sus nu se observă însă, în general, asemenea fenomene secundare.

Haloperidolul (Nick și Nicolle, 1964), în administrarea sub formă de picături, în doze de 2—3 mg/zi, este eficace și, deși ameliorarea pare a fi mai lentă decît în cazul *Majeptilului*, ar avea avantajul de a nu provoca manifestări secundare diskinetice sau, în tot cazul, riscul apariției acestora ar fi mult scăzut.

Prin tratamentul neuroleptic, coreea dispare de obicei după 2—3 săptămîni și administrarea drogurilor poate fi întreruptă după 6 săptămîni sau o lună de zile. În schimb, antibioterapia este continuată ani de zile, pentru a preveni complicațiile cardiace.

În general, tratamentul modern a îmbunătățit prognosticul atît imediat, cît și îndepărtat al bolii.

5.7.3. SINDROAME COREICE

Termenul de coree a fost aplicat în trecut și unor mișcări involuntare, care în prezent sînt clasificate în alte grupe de diskinezii sau contracții anormale.

Astfel, așa-zisa „*Bindearmchorea*“, descrisă de Bonhoeffer (1897), prin lezarea pedunculului cerebelos superior (*Bindearme*), nu era probabil o coree, ci o tremurătură.

În boala Wilson, Gowers descria (în 1888), sub termenul de „coree tetanoidă“, fenomene în realitate distonice.

Coreea fibrilară Morvan cuprinde contracții involuntare de tipul fibrilațiilor sau fasciculațiilor musculare; coreea electrică Dubini prezintă contracții mioclonice, poate encefalitice; coreea electrică Henoch face, de asemenea, parte din rîndul miocloniilor, iar „coreea variabilă a degenerațiilor“ Brissaud se încadrează în categoria ticurilor, care apar la indivizi parțial dementiați.

O serie de sindroame coreice au fost deja amintite cu ocazia diagnosticului diferențial al coreelor cronice și acute: așa, spre exemplu, este coreea senilă, de apariție mai tardivă decît coreea cronică, după 55 de ani, fără antecedente familiale, și în care la început nu se observă tulburări psihice, iar leziunile histologice din cortex lipsesc. Coreea senilă a fost considerată drept o formă întîrziată de coree cronică Huntington.

De asemenea, hemicoreea prin leziuni vasculare, ca și coreea post-hemiplegică au fost citate ca fiind asociate cu alte sindroame neurologice, piramidal mai ales, și putînd avea hiperkinezii de tip mixt coreo-atetozic sau mișcări anormale, făcînd tranziția spre hemibalism.

Coreea din poliglobulii semnalată în mai multe observații, are o patogenie diversă: obstrucție vasculară unilaterală (hemicoree), hemoragie sau mecanism ischemic, anoxic (coree generalizată) (Nehil și colab., 1969; Voiculescu și colab., 1978).

Coreea gravidică este, așa cum am văzut, o coree acută recidivată cu ocazia sarcinii. Pe de altă parte, folosirea anticoncepționalelor orale favorizează, de asemenea, recidivele coreei Sydenham.

Coreea encefalitică, luetică sînt alte forme etiologice posibile ale sindromului coreic.

Coreea nu este excepțională în cursul unui *lupus eritematos disseminat* și, chiar dacă nu reprezintă un semn clinic major, ar contribui totuși la revelarea afecțiunii în aproape jumătate din cazuri.

În bolile endocrine, au fost semnalate coree cu ocazia tireotoxicozei, desigur mai rar comparativ cu tremurăturile care sînt un simptom banal de hipertiroidie. De obicei hiperkineziile au caracter brusc la nivelul musculaturii proximale și sînt mai lente distal, ceea ce a dus la descrierea lor ca mișcări coreo-atetozice.

Tratamentul hipertiroidiei ar face să dispară mișcările anormale într-un interval de 1—2 luni — fără ajutorul tratamentului simptomatic.

De asemenea în boala Fahr, cu hipoparatiroidie și calcifieri în nucleii cenușii centrali, sindromul coreo-atetozic constituie o manifestare importantă, alături de rigiditate și crizele comițiale.

Sindroame coreice de origine toxică au fost descrise în intoxicațiile cu oxid de carbon, dar s-ar părea că sînt excepționale.

S-au observat rareori și în encefalopatia porto-cavă, sau la alcoolici cu semne de encefalopatie Wernicke, deci de natură carențială în acest ultim caz.

Cele mai frecvente sînt însă *sindroamele coreice iatrogene*; acestea apar în cursul tratamentului bolii Parkinson cu L-Dopa și al administrării neurolepticelor. Reversibilitatea lor, în general, arată că drogurile respective alterează balanța chimică sau sensibilitatea activității neuronale în corpul striat.

Caracterul mișcărilor, deși asemănător celui din coree, se deosebește prin aspectul adesea stereotip al diskineziilor și prin traseul electromiografic, care înregistrează o activitate ritmică.

Sindroamele coreice tumorale sînt foarte rare, ca și cele *traumatice*, care ar putea acționa agravant sau declanșant prin intermediul unui hematom subdural.

Unele *sindroame coreice genetice* sînt mai rare și mai puțin cunoscute. Astfel *coreea familială benignă*, descrisă ca sindrom în 1967 (Pincus și Chutorian), cuprinde un debut de coree și atetoză încă din prima copilărie, interferînd cu dezvoltarea motorie. Există și o ataxie a mersului și o incoordonare a mișcărilor membrelor superioare; caracteristice sînt: lipsa de progresiune a sindromului neurologic, absența atingerii intelectului, natura familială și debutul timpuriu. Datele de laborator sînt negative. Chun și colab. (1973) cred că transmiterea este de tip autosomal-dominant.

În *ataxie-telangiectazie*, simptomele de incoordonare la membrele superioare, predominante de obicei, pot fi uneori mascate de mișcări coreo-atetozice frecvente și numeroase.

În *sindromul Lesch-Nyhan* (1964) de hiperuricemie, cu automutilare produsă prin mușcarea degetelor, buzelor, există o întîrziere mintală, spasticitate generalizată progresivă, mișcări involuntare coreice, distonice, tremurături, atetoză. Coreo-atetoză domină activitatea motorie a bolnavului în această afecțiune, în care s-a constatat un deficit accentuat în enzima hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferaza.

În *boala Hartnup*, tulburare de transport al triptofanului, coreea se poate asocia ataxiei, prezentînd variații evolutive și fiind mai intensă atunci cînd erupția cutanată este mai pronunțată.

Coreo-atetoză familială paroxistică se caracterizează prin debutul brusc al coreo-atetozei, sub forma unor episoade critice care durează între cîteva minute și peste 4 ore, fără pierderea conștienței. Boala apare la copil, chiar la 6 luni, dar vîrsta medie a debutului este 10,5 ani. S-a observat rolul favorizant al alcoolului, cafelei, ceaiului, al oboselii etc. Relația cu crizele convulsive comițiale nu este lămurită. În 80% din cazuri electroencefalograma rămîne normală, dar majoritatea bolnavilor sînt ameliorați prin tratament anticomital clasic. Din cele aproximativ 80 de cazuri descrise, 62 erau familiale (Tassinari și Fine, 1969).

În rezumat, sindroamele coreice au o etiologie foarte variată și diversă, iar numeroasele cauze, mai mult sau mai puțin frecvente, vor fi redate într-un tabel în scopul sistematizării.

TABELUL XXI

Manifestări coreice (în diverse boli sau sindroame)

Etiologie	Boli — Sindroame
Congenitală Degenerativă sau cauză necunoscută Genetică	paralizia cerebrală (encefalopatie infantilă) degenerarea spongioasă Canavan ataxia-telangiectazia, coreea familială benignă cu debut timpuriu, coreo-atetoză familială paroxistică, sindromul Lesch-Nyhan, fenilcetonuria, porfirie, sindromul Sturge-Weber, boala Wilson, coreea Huntington
Infecțioasă	coreea Sydenham, poststreptococică, din febra tifoidă, difterie, <i>pertussis</i> , encefalită (cu incluzii, epidemică, St. Louis, rujeolică, oreion, varicelă) neurosifilis (congenital, meningo-vascular)
Metabolic- endocrină	boala Addison, beri-beri, lipidoze cerebrale, hipocalcemie, hipoparatiroidism, hipoglicemie, hipomagneziemie, icter nuclear, fenilcetonurie, policitemie, porfirie, graviditate, tireotxicoză, deficit de vitamina B ₁₂ la copii, boala Wilson, boala Hartnup
Neoplazică Toxică	tumori cerebrale oxid de carbon, izoniazidă, litium, mercur, anticoncepționale orale, fenotiazină, rezerpină, scopolamină, L-Dopa
Traumatică Vasculară	arsuri la copii infarct cerebral (tromboză, embolie), hemoragie, traumatism (unilaterală); coreea posthemiplegică, purpura anafilactică (Henoch-Schönlein), poliglobulii, lupus eritematos

(După L. A. LOCKMAN, 1975).

5.8. SINDROMUL STRIO-PALIDO-NIGRAL ȘI SUBTALAMIC (PANSTRIAT)

N. NINOSU

Acest sindrom se caracterizează clinic printr-un accentuat polimorfism, reprezentat în special prin asocieri variate de diskinezii și distonii. Anatomopatologia, biochimia și fiziopatologia acestui sindrom sînt mai puțin cunoscute și individualizate.

Prin existența unor leziuni în mai multe structuri extrapiramidale, au fost încadrate în acest sindrom următoarele afecțiuni: degenerescența hepatolenticulară, distonia de torsiune, torticolisul spasmodic, atetoză și hemibalismul.

5.8.1. DEGENERESCENTA HEPATOLENTICULARĂ

Degenerescența hepatolenticulară sau maladia Wilson-Westphal-Strümpell este o afecțiune metabolică primară, genetic determinată, caracterizată prin acumularea cuprului în organism, în special în sistemul nervos, ficat, cornee și rinichi.

Istoric. Primele cazuri au fost raportate de Westphal (1883) și Strümpell (1898), sub denumirea de „pseudoscleroză”, dar ei nu au re-

marcat modificările din ganglionii bazali sau ficat și nici descrierea clinică nu era suficient de caracteristică pentru a defini maladia. Kayser (1902) și Fleischer (1903) au observat un inel particular de pigmentație a corneei la bolnavi cu pseudoscleroză, iar descoperirea necropsică a cirozei într-unul din cazuri îl duce pe Fleischer (1909) la ideea unei relații posibile între afectarea neurologică, ciroză și pigmentarea corneeană (cit. de Schwob și Lambert, 1958). Este meritul lui Wilson (1912) de a demonstra corelația dintre asocierea simptomatică — mișcări involuntare, rigiditate, disartrie — și afectarea ganglionilor bazali și de a descrie, ca un factor esențial și particular, ciroza hepatică. El denumeste afecțiunea „degenerescență lenticulară progresivă”, iar Hall introduce mai târziu (1921) termenul de „degenerescență hepatolenticulară”. Termenul este unanim acceptat în prezent, deși implică existența unui nucleu lenticular, cu toate că palidul și putamenul sînt diferiți atît ca structură, cît și ca funcție. Kehrner (1930) publică primul studiu genetic și izolează sub denumirea de „Wilson abdominal” forme viscerale pure, iar în 1948, Uzman și Denny-Brown evidențiază tulburarea metabolismului cupric, Mandelbrote creșterea cupruriei și Cumings demonstrează definitiv retenția tisulară excedentară a cuprului ce predomină în nucleii cenușii centrali și ficat (cit. de Schwob și Lambert, 1958).

Fiziopatologie. Cuprul alimentar (2,5—5 mg/zi) se absoarbe parțial în intestinul subțire. Prin circulația portală, legat de albuminele serice, ajunge în ficat, unde este concentrat activ și încorporat în proteine. O parte este eliminat prin bilă, o cantitate mică ajunge în plasmă sub formă de cupru ionic și este eliminat prin rinichi, iar marea majoritate este fixat de ceruloplasmină, o alfa-2-globulină sintetizată de microzomii din hepatocit. Ceruloplasmina trece în plasmă și poate fi dozată datorită activității sale oxidazice. Cuprul plasmatic total este reprezentat în proporție de peste 95% din cuprul ceruloplasminic, restul existînd sub formă de cupru ionic sau legat de albumine. În final, ceruloplasmina pare să fie distrusă de intestin, unde eliberează cuprul ce se elimină prin fecale.

Uzman a susținut că în degenerescența hepatolenticulară există o tulburare genetică a metabolismului proteic, ce determină apariția unei proteine anormale cu o mare afinitate pentru cupru, prezentă în toate țesuturile, dar mai ales în ficat. Cuprul fixat de această proteină nu mai este disponibil pentru ceruloplasmină. Din metabolismul proteinei anormale rezultă „peptide cuprice”, ce se elimină prin urină, împiedicînd reabsorbția tubulară a aminoacizilor și a altor substanțe. Citroza ar fi de asemenea secundară, nutrițională, rezultînd din pierderea urinară de peptide și acizi aminați, ce antrenează o carență proteică. Teoria are puțini adepți, deoarece nu s-a găsit o proteină anormală, cuprul cerebral este legat de proteine normale, oligopeptiduria nu a fost confirmată, iar prezența constantă a cirozei poate fi greu atribuită aminoaciduriei inconstante (Modigliani, 1969).

Teoria general admisă astăzi presupune că tulburarea genetică primară este diminuarea sau absența sintezei hepatice de ceruloplasmină. Pe lîngă aceasta, există o creștere a absorbției cuprului în intestin și o diminuare a secreției lui biliare. Cuprul, ajuns prin vena portă la ficat, nu este încorporat în ceruloplasmină, ci stocat de celula hepatică. Dato-

rită efectului toxic al metalului, se ajunge la citoliză și apoi la ciroză postnecrotică. Când ficatul este supraîncărcat de cupru, acesta trece în circulația generală, fixat de albumine prin legături puțin stabile, ce permit eliberarea și depozitarea lui în țesuturi, în special în creier, rinichi și ochi. În plasmă există o cantitate scăzută de ceruloplasmină (sub 15 mg⁰/₀) și de cupru total (40—100 μg⁰/₀), cu o creștere a cuprului neceruloplasminic. Excesul de cupru cerebral este fixat de proteinele cerebrale și în special de proteine avînd o mobilitate electroforetică analogă beta-globulinelor plasmatică, fără să existe o creștere anormală a capacității de fixare a acestor proteine. Afectarea putamenului și a globului palid determină apariția diskineziei și distoniei (Denny-Brown, 1962; Martin, 1967). Țesutul renal conține cupru în exces (peste 0,3 mg⁰/₀), cupruria crește. Prin împiedicarea retroresorbției tubulare, deși nivelurile serice sînt normale, există o creștere a eliminării urinare de aminoacizi (mai ales treonină și cistină), acid uric, urați, glucoză, fosfați și calciu. Depunerea cuprului în membrana Descemet provoacă apariția inelului Kayser-Fleischer.

Etiologie. Caracterul familial al bolii a fost remarcat de la început, 8 din cele 12 cazuri raportate inițial de Wilson repartizîndu-se în trei familii. Se consideră astăzi că tulburarea metabolică este congenitală, transmițîndu-se genetic autosomal-recesiv (Bearn, 1961). Subiecții atinși moștenesc gena de la ambii părinți, care, deși fenotipic normali, sînt heterozigoți cu o genă patologică. Semnele bolii apar după un număr de ani de la naștere, în medie 15—30, cu limite între 4 și 45 de ani. Formele precoce aparțin tipului Wilson, pseudoscleroza fiind mai tardivă. Uneori, este posibil să se găsească la subiecți heterozigoți o diminuare importantă a ceruloplasminei. Frecvența genei anormale fiind mică la populația normală (1/500 — 1/2 000), mariajele consanguine favorizează apariția maladiei. Boala afectează ambele sexe, cu o vagă preponderență a sexului masculin în cazurile raportate. Frecvența ei se apreciază în medie la 2—7 la 100 000 de locuitori.

Anatomie patologică. a) *Sistemul nervos.* Anatomic există diferențieri cantitative în cadrul unui proces degenerativ unic, intens și mai ales necrotic în boala Wilson, discret și mai ales iritativ în pseudoscleroza Westphal-Strümpell.

Boala Wilson. *Macroscopic,* deși aspectul exterior al creierului este normal, pe secțiuni se observă leziuni bilaterale și simetrice în putamen: decolorare, aspect spongios, mici focare de necroză ce confluează în cavități chistice. Leziunile afectează adesea *claustrum* și partea externă a globului palid. Atingeri corticale au fost notate în regiunea frontală sau parieto-angulară.

Microscopic, leziunile sînt mai întinse, putînd afecta talamusul, capsula internă, *locus niger*, nucleul roșu, conexiunile dintre nucleul lenticular și formațiunile subiacente, cerebelul, cortexul cerebral (fig. 193). Se observă o degenerescență a celulelor nervoase și a fibrelor, cu producere de corpi granuloși și proliferarea gială. Reacția gliofibrilară este minimă și o parte din celulele ganglionare sînt intacte. Degenerarea neuronală și gială duce la formarea de zone de necroză și cavități. Nu există reacție inflamatorie sau obliterări arteriale, dar pot apărea proli-

ferări vasculare, cu degenerescență fibrohialină. Au fost de asemenea observate celule macrogliale, caracteristice pseudosclerozei.

Pseudoscleroza Westphal-Strümpell. *Macroscopic,* sistemul nervos este normal, dar pe secțiune putamenul apare micșorat și de culoare brună-închisă.

Microscopic, se evidențiază degenerarea celulelor ganglionare și, mai ales, o proliferare glială intensă în nucleii cenușii centrali, cu o difu-

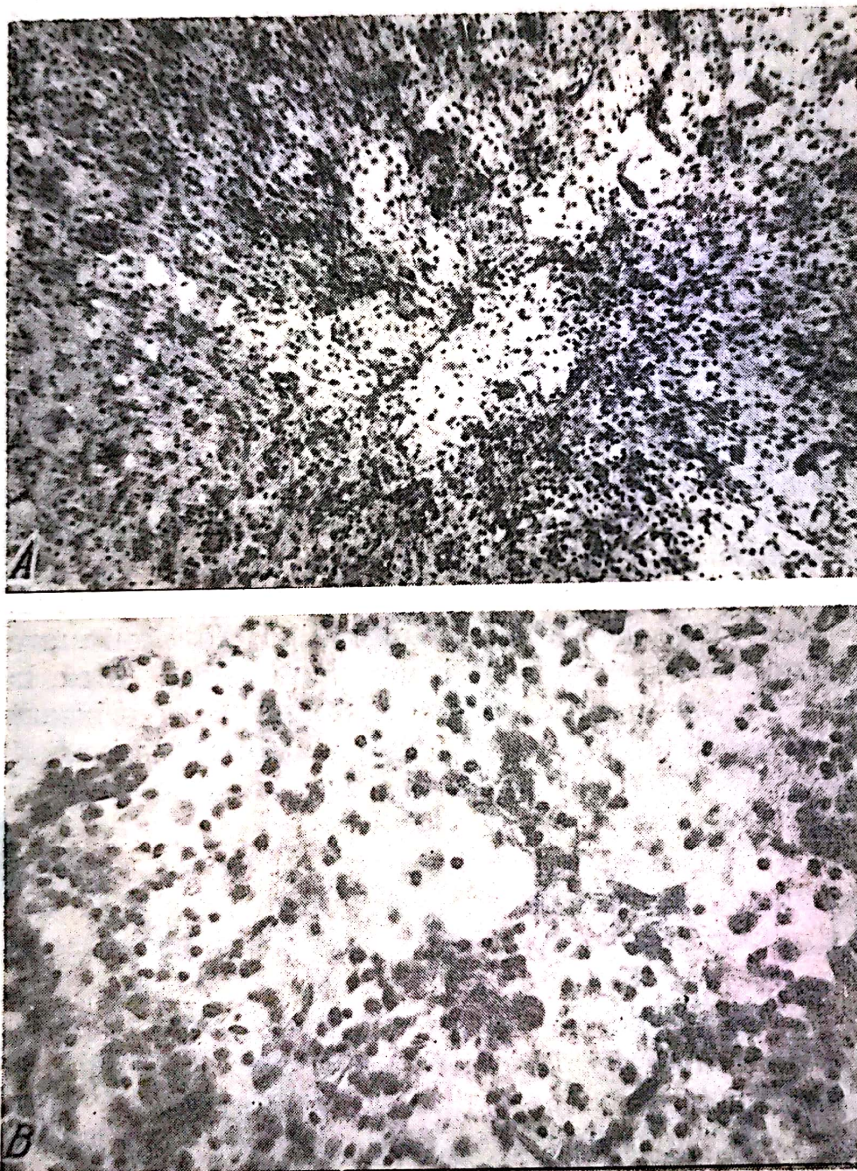


Fig. 193 — Degenerescență hepatolenticulară (colorație Nissl):

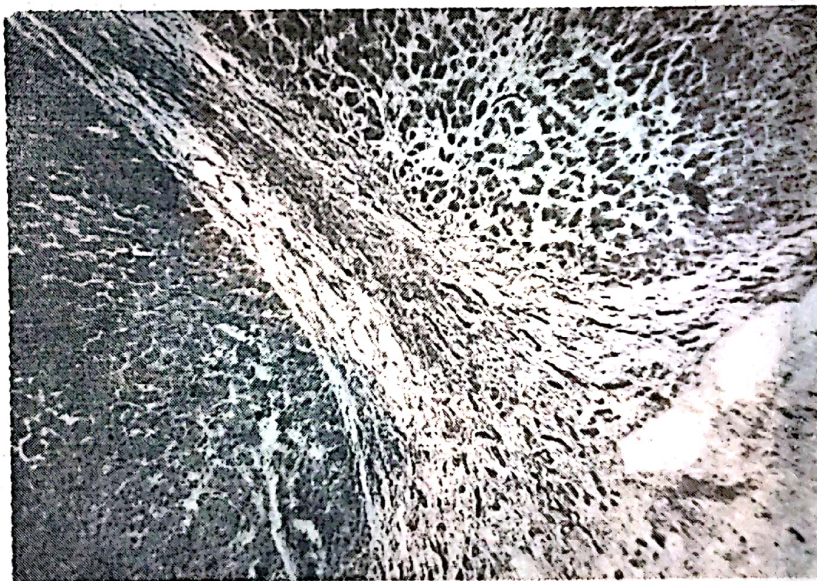
A — leziuni cavitare în putamen ($\times 80$); B — aceleași leziuni, cu prezența corpiilor granuloși ($\times 160$).

ziune lezională asemănătoare celei din boala Wilson. Caracteristică este apariția celulelor macrogliale particulare. Celula Alzheimer I este o celulă gigantă, cu citoplasma abundentă, pigmentată și nucleul hiperchrom. Celula Alzheimer II are protoplasmă mai puțină și nucleul mare, sărac în cromatină. Celulele Opalski sînt celule mari, cu citoplasmă spongioasă și nucleu oval excentric, colorabile în galben-brun cu Van Gieson. Nu se observă proliferare gliofibrilară și nici capilare de neoformație.

Deosebiri anatomice între cele două forme clinice ale degenerescenței hepatolenticulare nu sînt absolute, topografia lezională este asemănătoare; au fost descrise celule Alzheimer în boala Wilson și aspecte spongioase în pseudoscleroză. Lichtenstein și Gore (1955) au pus în evidență, cu colorații speciale (acid rubeanic), granulații de cupru, iar Okinaka și colab. (1954) cred că celulele Alzheimer ar fi celule gliale modificate de supraîncălcarea cuprică. Leziunile sînt maxime în putamen și mai puțin exprimate în palid și caudat, în timp ce în substanța neagră au fost descrise celule Opalski numai ocazional. Modificări corticale focale s-au notat, mai ales, în lobii frontali. Constau din arii de demielinizare, spongioase, cu celule și fibre distruse și, spre deosebire de nucleii bazali, cu reacție gliofibrilară frecventă (Barnes și Hurst, 1926).

b) *Ficatul*. Intensitatea leziunilor hepatice variază de la o steatoză moderată, fibroză portală și periportală, pînă la ciroză macronodulară. Inițial mărit, treptat ficatul se atrofiază. Pe secțiune se evidențiază o ciroză multilobulară, cu septuri fibroase, subțiri. Lobulii au o colorație ce variază de la brun-roșcat la galben (fig. 194). Deși s-a sugerat că nivelul stocajului cupric determină diferența de nuanță, bila și gradul de steatoză joacă un rol important. Oricare ar fi gradul de alterare histologică, microscopia electronică constată aproape întotdeauna importante anomalii mitocondriale.

Fig. 194 — Degenerescență hepatolenticulară (colorație hematoxilină-eozină; $\times 40$): ciroză hepatică.



c) *Alte organe*. Prezența cuprului pe fața posterioară a membranei Descemet determină apariția inelului Kayser-Fleischer. Uzman și Jakus (1957), prin tehnici de colorare și microscopie electronică, au demonstrat prezența cuprului în substanța proprie a corneei. Splina, mărită de volum, prezintă o hiperplazie pulpară. Modificările ei s-ar datora congestiei portale. În rinichi se găsesc arii de degenerare, cu necroza celulelor epiteliale tubulare, tubuli colabați și depozite intracitoplasmatiche de cupru în celulele tubulare.

Simptomatologie. a) *Tulburări neuropsihice*. Cele două tipuri clinice ale degenerescenței hepatolenticulare — juvenil, cu evoluție mai

rapidă (boala Wilson) și tardiv, cu evoluție mai lentă (pseudoscleroza Westphal-Strümpell) — reunite prin forme de tranziție, prezintă totuși în cazurile pure tulburări neurologice caracteristice.

Boala Wilson. Debutează între 7 și 15 ani, de obicei insidios, cu tulburări caracteriale, crampe, rigiditate, tremor, inabilitate, spasme musculare jenind mersul, disfagie și disartrie. Deseori extremitatea cefalică este afectată de la început (fig. 195). În perioada de stare simptomul dominant este *rigiditatea extrapiramidală*, accentuată sub formă de spasme tonice. Faciesul este amimic, cu un suris inexpressiv, vorbirea monotună,

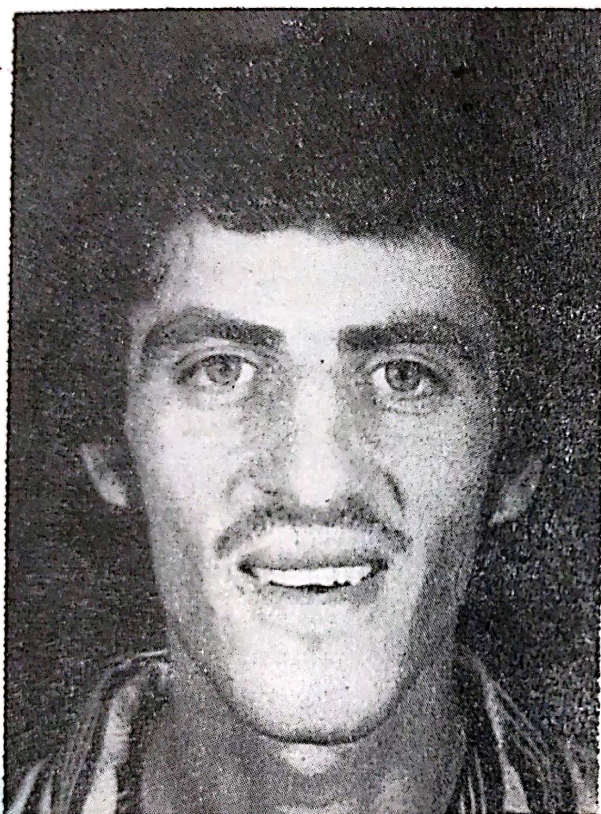


Fig. 195 — Boala Wilson: spasm al mușchilor feței, cu aspect de suris inexpressiv („rîs sardonice“).

bradilalică, greu inteligibilă și acompaniată de grimase, deglutiția dificilă. Membrile sînt fixate în extensie, cu antebrățele rotate în afară, degetele în flexie și picioarele în *varus equinus*. Se asociază o bradikinezie. Mersul este lent, în bloc, fără balansarea brațelor, uneori cu festinație și tulburări de echilibru. Rigiditatea este variabilă, putîndu-se relaxa brusc în timpul mișcărilor pasive și spontan sau, mai des, să se accentueze („*spasmus mobilis*“). Mișcările voluntare declanșează spasmul predominant la antagoniști, cu caracter opoziționist, mai ales la membre. Spasmele tonice pot apărea fără o cauză aparentă, dar sînt accentuate de emoție și frig. În fazele avansate, hipertonia este ireductibilă și asociată cu retracții tendinoase.

Tremurătura poate fi precoce, dar rămîne pe un plan secundar. Începe la membrele superioare, jenind scrisul, și ulterior cuprinde membrele inferioare și

capul. Poate fi ritmică, de repaus, asemănătoare tremorului parkinsonian, se poate ameliora sau accentua în timpul mișcării, dar întotdeauna se agravează la încercarea de păstrare voluntară a unei atitudini, ca menținerea brațelor întinse sau a degetului în fața nasului. Modificarea posturii poate ameliora temporar tremurătura. Se realizează în multiple planuri, iar menținerea brațelor flectate cu mâinile desfăcute în plan frontal o accentuează. Uneori, la membrele superioare are un caracter bizar, de „bătaie de aripă“. Poate să afecteze numai articulația pumnului și degetele sau și articulațiile mari. Mici mișcări atetozice sau coreice, mai puțin rapide, sînt observate uneori. Semnele piramidale, clasic absente, pot exista, dar de o manieră discretă. Tulburările psihice sînt obișnuite și se manifestă prin puerilism, euforie, alternînd cu perioade depresive, degradare intelectuală progresivă, precedînd o stare dementială.

Aspectele psihotice sînt mai rare. Evoluția, de obicei rapidă, adesea accelerată de puseuri evolutive, duce la moarte în 1—4 ani.

Pseudoscleroza Westphal-Strümpell. Debutează între 25 și 40 ani, cel mai adesea insidios, prin tulburări ale mersului, inabilitate a mișcărilor voluntare, tulburări comportamentale sau caracteriale. Primul simptom ce apare — tremurătura — se accentuează progresiv și domină tabloul clinic în perioada de stare. În fapt nu este o tremură veritabilă, o oscilație în jurul unui punct fix, ci o diskinezie complexă, cu aspect de gesticulație dezordonată, etichetată de Thomas și Garcin ca „*hiperkinezie intențională*”. Predomină la membrele superioare și extremități, dar poate antrena și segmentele proximale, tulburînd echilibrul. Nu apare decît în timpul mișcărilor voluntare sau menținerii unor atitudini posturale. Elementele cerebeloase pot exista în unele cazuri, dar de obicei sînt absente sau puțin importante. Diskinezia are un caracter opoziționist net, bine evidențiat de „proba gestului acompaniat” (Froment). Acompanierea mîinii bolnavului de mîna examinerului în timpul executării voluntare a unui gest (scris, apucarea unui obiect) nu ameliorează performanța, ca în cazul sindromului cerebelos, ci o degradează, prin declanșarea de contracții musculare opoziționale. Tentativa de apropiere a degetelor determină mișcări active de retragere, mișcările voluntare provoacă, chiar din momentul începerii, contracții parazite de violență coreică, ce le îndepărtează din drumul lor firesc. Afectarea aparatului fonator face ca vorbirea să devină tremurată, scandantă, greu inteligibilă. Tonusul muscular este în general normal, dar poate exista un grad de hipertonie în anumite segmente și o exagerare a reflexelor de postură. Pot surveni crize comițiale sau pareze recidivante ce pot lăsa semne piramidale discrete. Vertije, uneori cu nistagmus și tulburări sfincteriene, au fost semnalate (Martin, 1968). Tulburările psihice se manifestă mai frecvent cu irascibilitate, degradare intelectuală, cu demențiere tardivă, și mai rar prin delir, depresie, halucinații, confuzie. Evoluția este mai lentă, cu lungi perioade neevolutive, exitusul survenind chiar după 15—20 de ani. Adesea, apariția secundară a hipertонiei atenuează diskinezia.

*

* * *

Maladia Wilson, dominată de rigiditate, și Westphal-Strümpell, de diskinezie, se apropie printr-o serie de caractere comune. Tremurătura se accentuează în ambele forme în timpul menținerii unei atitudini, un grad de hipertonie există și în pseudoscleroză, iar opoziționismul se regăsește în accentuarea spasmodică a hipertонiei wilsoniene. Tulburările psihice, modificările electroencefalografice nespecifice (alterări difuze moderate, ritmuri lente, disritmii localizate sau generalizate) și pneumoencefalografice (dilatarea ventriculului lateral și, mai ales, a coarnelor frontale, atrofii corticale frontale, discrete și asimetrice) sînt obișnuite în ambele forme. Uneori este dificil de diagnosticat tipul clinic, ținînd seama de vîrsta debutului, expresia neurologică și aspectul evolutiv, iar transformările în cursul evoluției sînt posibile (Konovalov, 1960).

În degenerescența hepatolenticulară, au fost descrise și alte tulburări neurologice: spasm de torsiune (Thomalla-Wimmer), torticolis spasmodic

(Rouault de la Vigne), atetoză dublă (Van Bogaert), sindrom akinetic (Lehoczky) și sindrom cerebelos cu tremurătură intențională clasică (Ley) (cit. de Schwob și Lambert, 1958).

b) *Tulburări hepatice*. În majoritatea cazurilor leziunea hepatică este asimptomatică clinic, explorările funcționale puțin semnificative și numai punctia-biopsie poate fi decisivă, demonstrând alterarea celulară cu predominanță mitocondrială, distrugerea arhitecturii hepatice și creșterea cuprului (peste 250 $\mu\text{g/g}$ țesut uscat). În circa 18% din cazuri, ciroza este exprimată clinic prin semne de insuficiență hepatocelulară și/sau hipertensiune portală. Aceste forme sînt observate mai ales la copil, au o evoluție gravă și sînt adesea mortale înaintea apariției semnelor neurologice (Wilson abdominal-Kehrer); sau pot apărea tardiv, în cursul evoluției bolii. Cele mai frecvente sînt formele ascitice, dar există și forme splenomegalice cu fenomene de hipersplenism — anemie, leucopenie, trombopenie, purpură și hemoragii — sau forme atipice, cu hemoragii gastro-intestinale repetate, prin rupturi ale varicelor esofagiene.

c) *Tulburări pigmentare*. Se manifestă în principal la nivelul corneei sub forma inelului Kayser-Fleischer: o bandă verde-brună de 1—3 mm lățime la periferia corneei, neatingînd limbul, vizibilă la lampa cu fantă și, uneori, cu ochiul liber. Este situat pe partea posterioară a membranei Descemet și se datorează depunerii granulelor de cupru. Simerling și Oloff (1922) au semnalat „pseudocataracta »în floarea-soarelui«”, ca o discretă opacitate cenușie-albăstruie, cu centrul mai clar, situată pe fața anterioară a cristalinului în formele tardive, iar Pillat (1933) a descris o degenerescentă retiniană particulară, cu pete cenușii (cit. de Schwob și Lambert, 1958). Uneori, apar pete de pigmentație cutanată brune-cenușii, mai ales pe părțile descoperite.

d) *Tulburări hematologice*. Rareori apare o anemie hemolitică acută prin hemoliză intravasculară intensă, urmată de insuficiență hepatică gravă, de obicei mortală. Globulele roșii sînt distruse de cuprul ionic eliberat brutal de ficat din cauze necunoscute. Simptomatologia hematologică se ivește de obicei înaintea apariției celei neurologice (Sicot, 1974).

e) *Alte manifestări*. Tulburări endocrine s-au semnalat mai ales în sfera genitală: amenoree, dismenoree, infantilism genital, gigantism cu ginecomastie. A fost descrisă, de asemenea, nefrita albuminurică cu albuminurie, cilindrurie, glicozurie și fosfaturie. Tulburările de glicoreglare sînt frecvente. Există o tendință la hiperglicemie prin supraîncărcarea pancreasului cu cupru, dar poate apărea și hipoglicemia. S-au semnalat, de asemenea, fracturi spontane și osteoporoză, în care poate fi incriminată hiperfosfaturia.

f) *Tulburări biochimice*. *Ceruloplasmina* este scăzută, în majoritatea cazurilor (97%) sub 15 $\text{mg}\%$. Uneori poate fi normală (20—40 $\text{mg}\%$), infecțiile și hiperestrogenemia secundară insuficienței hepatice stimulînd sinteza ceruloplasminei.

Cupruria este practic constantă și considerată semnificativă, atunci cînd depășește 300 $\mu\text{g/zi}$ (normal 100 $\mu\text{g/zi}$).

Cupremia (normal 80—120 $\mu\text{g/zi}$), deseori scăzută, poate fi normală sau crescută, avînd o mică importanță diagnostică.

Aminoaciduria crescută este frecventă, dar inconstantă. Poate fi normală (300 mg/zi), dar de obicei atinge valori ce depășesc 1—2 g/24 ore

și este variabilă de la o zi la alta, depinzând de cantitatea de proteine din regim. De asemenea, crește cantitatea eliminată de acid uric și urați.

Fosfaturia și glicozuria cresc în condițiile în care fosforemia și glicemia rămân normale.

Diagnosticul pozitiv se face pe asocierea sindromului extrapiramidal cu mișcările opoziționiste, ciroza hepatică, inelul Kayser-Fleischer și este susținut de dozarea ceruloplasminei, cupruriei, cupremiei, eventual a aminoaciduriei și a cuprului hepatic prin punctia-biopsie.

Diagnosticul diferențial se face ușor în formele diskinetice cu scleroza în plăci, în care tremurătura se asociază cu o atingere vestibulară, piramidală, cerebeloasă sau o nevrită optică. În formele rigide se vor exclude afecțiunile ce lezează striatul.

Parkinsonismul juvenil trebuie eliminat prin investigarea tulburărilor metabolismului cupric.

Status marmoratus se evidențiază precoce, în perioada în care copilul începe să meargă și să vorbească.

Status dismielinisatus debutează mai tardiv în copilărie, cu rigiditate progresivă, mișcări coreoatetozice, contracții involuntare faciale, buco-faringiene și evoluează spre demență.

Boala Hallervorden-Spatz, o afecțiune familială afectând globul palid și *locus niger*, asemănătoare cu *status dismielinisatus*, poate prezenta retinită pigmentară și atrofie optică.

Icterul nuclear realizează un sindrom extrapiramidal precoce, cu rigiditate opistotonică și mișcări coreo-atetozice.

Panencefalita sclerozantă subacută se diferențiază prin evoluție, dozarea anticorpilor antirujeoși și modificările EEG.

Boala Jakob-Creutzfeldt, în formele în care tulburările extrapiramidale și psihice domină semnele piramidale, poate simula degenerescența hepatolenticulară, dar apare în *presenium*.

Coreea Huntington se diferențiază prin vîrsta debutului, grimase și tulburări de mers.

Spasmul de torsiune Ziehen-Oppenheim trebuie diferențiat de forma Thomalla-Wimmer.

Probleme mai dificile pun tulburările neurologice din *cirozele hepatice newilsoniene*, care au multe asemănări clinice și anatomice. Totuși în aceste cazuri rigiditatea și diskinezia apar tardiv, se asociază cu semne clinice de encefalopatie hepatică, nu apare inelul Kayser-Fleischer și nici scăderea ceruloplasminei.

Evoluție. Evoluția este variabilă — rapidă în boala Wilson (1—4 ani) și lentă în pseudoscleroză (15—20 de ani). Progresiunea se face prin puseuri spontane declanșate de un episod intercurrent. Atingerea hepatică nu pare să condiționeze prognosticul decît în formele cu evoluție rapidă. Simptomatologia neurologică se poate modifica, mișcările involuntare se atenuează, atitudinile anormale se fixează prin retracții tendinoase. În final, se ajunge la demență și gatism. Evoluția sub tratament a semnelor neurologice este în general favorabilă. Trebuie să se aibă însă în vedere că, în formele tardive și cele rapid evolutive, la începutul tratamentului pot apărea agravări catastrofice, cu crize de opistotonus pseudotetanic, tulburări de deglutiție și respiratorii, ce impun o prudență deosebită. În multe cazuri bolnavii revin la o activitate normală, uneori observîndu-se

chiar o remisiune neurologică totală. Din păcate, însă, ciroza constituită nu este influențată de penicilamină și bolnavii sînt în continuare expuși la hemoragii digestive, ascită sau encefalopatie hepatică.

Tratament. Încercarea de corectare a carenței de ceruloplasmină, prin administrarea ei intravenoasă, transfuzii de plasmă proaspătă și chiar exsanguinotransfuzie, nu s-a dovedit utilă, ceruloplasmina circulantă nefiind capabilă să fixeze cuprul. Pornind de la constatarea că singele matern conține de 2—3 ori mai multă ceruloplasmină, s-a sperat că administrarea estrogenilor ar putea normaliza deficitul de ceruloplasmină, dar rezultatele nu au fost mulțumitoare. În concepția actuală, tratamentul degenerescenței hepatolenticulare se orientează spre împiedicarea pătrunderii cuprului exogen și îndepărtarea lui din depozitele tisulare.

Eliminarea alimentelor cu conținut bogat în cupru — varza, mazărea, sfecla, ciupercile, ficatul, scoicile, racii, ciocolata, cacaoa, nucile, alunele, strugurii stropiți cu sulfat de cupru — interzicerea folosirii vaselor de aramă și a consumului de apă din surse de un conținut de cupru mai mare de 0,1 mg/l sînt indicații utile, scăzînd rația zilnică sub 2 mg. Se încearcă, de asemenea, fixarea cuprului din lumenul intestinal, pentru a-i împiedica resorbția jejunală. În acest scop se folosește sulfura de potasiu, cîte 20—40 mg de 3 ori/zi la mese. În prezența acestei substanțe, se formează un compus insolubil, sulfura de cupru, ce se elimină prin fecale. Cele mai obișnuite prescrieri magistrale (Faur și colab., 1972) sînt:

Rp. Sulfură de potasiu	4 g	și	Rp. Sulfură de potasiu	2 g
Amidon de grîu			Oxid de magneziu	3,8 g
Talc	aa 16 g			
pt. 200 de capsule gelatinoase			pt. 50 de capsule gelatinoase	

Tot pentru blocarea absorbției cuprului s-au mai utilizat rășinile schimbătoare de cationi carboxilici (Carboresin), în doze de 15—20 g de 3 ori/zi în timpul meselor. Aceste metode reușesc să reducă aportul alimentar zilnic la 1 mg și rămîn adjuvante utile.

Îndepărtarea cuprului teaurizat în țesuturi se realizează prin folosirea agenților chelatori. Au fost utilizați:

— 2,3 dimercaptopropanolul (DMP), în injecții intramusculare 2—5 mg/kilocorp, timp de 5 zile, cu pauze de 7—8 zile;

— acidul etilendiamintetraacetic sub forma sării de calciu disodic (Edetamin), 1 g/zi, în perfuzii lente, timp de 5 zile, cu pauze egale;

— dietiltiocarbamatul de sodiu (Dithiocarb), 10—20 mg/kilocorp, intravenos, și 30 mg/kilocorp, oral, timp de mai multe luni. (Produsele sus-menționate au importanță mai mult teoretică, deoarece au fost practic înlocuite cu penicilamina);

— penicilamina (β , β -dimetilcisteină) este un aminotiol obținut sintetic sau prin hidroliza penicilinei. Această substanță se combină cu cuprul ionic și îl elimină prin urină. Posologia trebuie să fie suficient de ridicată pentru a antrena o eliminare urinară de cupru de ordinul a 1 000 μ g/zi. În general, se administrează 1—2 g (maxim 4 g) zilnic *per os*. Complicațiile tratamentului nu sînt rare. Pot apărea reacții alergice, cu erupții cutanate diverse, crize de epilepsie, deseori ameliorate de adăugarea vitaminei B₆, leucopenie și trombopenie, accidente renale, de la simple proteinurii la sindroame nefrotice severe și chiar oligoanurie. Pare, de ase-

menea, să inducă apariția unui lupus eritematos, ce impune începerea tratamentului cu doze mici și acoperire cortizonică. Agravarea inițială a fenomenelor neurologice severe obligă, de asemenea, la creșterea lentă și progresivă a dozelor. Când penicilamina nu poate fi utilizată, se vor administra produșii mai puțin activi: dimercaptopropanolul și dietiltiocarbamatul de sodiu.

Rezultatele depind de precocitatea tratamentului. În formele asimptomatice, penicilamina previne apariția tulburărilor neurologice și hepatice. Diagnosticarea unei degenerescențe hepatolenticulare impune dozarea ceruloplasminei și a cuprului hepatic la frați și surori și administrarea la homozigoți a penicilaminei în doze de 0,75—1 g/zi (Pepin și Hagueneau, 1974). În formele simptomatice, se obține în general o dispariție progresivă și completă a manifestărilor neurologice, cu excepția cazurilor foarte avansate, unde revenirea este incompletă. Când leziunile hepatice sînt puțin marcate, se pot stabili și chiar regresa, dar în stadiul cirotic cu manifestări clinice severe ameliorările nu sînt posibile. De menționat că transplantul de ficat s-a încercat în cîteva cazuri, cu rezultate bune hepatice și neurologice. A fost bine tolerat 2—4 ani. Ar fi de recomandat în situațiile grave. Șuntarea porto-cavă nu este indicată decît în cazurile în care sîngerarea repetată a varicelor esofagiene pune în pericol viața (Landrieu și Choulot, 1976). După intervenție, se agravează fenomenele neurologice, deoarece cuprul ocolește bariera hepatică și pătrunde direct în sistemul nervos.

5.8.2. DISTONIA DE TORSIUNE

5.8.2.1. DISTONIA DE TORSIUNE IDIOPATICĂ (DISTONIA MUSCULARĂ DEFORMANTĂ, BOALA ZIEHEN-OPPENHEIM)

Este o afecțiune lent-progresivă, caracterizată printr-o tulburare distonică, ce antrenează mișcări lente, puternice și susținute, de răsucire și crispare a musculaturii, în special axiale și a rădăcinii membrilor.

Istoric. Schwalbe o descrie, în 1908, ca o „formă particulară de contractură tonică cu simptome isterice”, iar Ziehen, în 1911, o denumesc „nevroză tonică de torsiune”. Oppenheim (1911) afirmă organicitatea afecțiunii, etichetînd-o „distonie musculară deformantă”. Zeman și Dyken (1967) arată că majoritatea cazurilor sînt ereditare, stabilesc modelul genetic al afecțiunii, insistă asupra variabilității expresiei clinice și a frecvenței cazurilor fruste și apreciază gradul de penetranță a genei anormale și frecvența mutațiilor.

Etiologie. Este o afecțiune rară, congenitală, transmisă autosomal-dominant. Fenotipul poate varia mult în cadrul aceleiași familii, în funcție de penetranța genei. Acțiunea nocivă a genei dominante aberante ar putea fi contrabalansată pînă la un anumit grad de echipamentul genetic individual (Larsson și Sjögren, 1966). În aproximativ 20% din cazuri, boala apare ca rezultat al unei mutații genetice (Zeman și Dyken, 1967). Merritt (1974) admite și posibilitatea unei transmiteri autosomal-recesive pe lângă cea dominantă. Afectează aproximativ egal ambele sexe, cu o vagă preponderență pentru sexul masculin (1,4/1), explicabilă probabil printr-o

penetrantă ceva mai mare la bărbați. În literatură au fost raportate aproximativ 350 de cazuri, nu toate foarte bine documentate.

Anatomie patologică. Substratul anatomic al bolii nu a fost bine elucidat. În multe descrieri anatomice din literatură nu s-a făcut distincția între distonia musculară deformantă idiopatică și cea simptomatică. Astfel, Dreese și Netsky (1971) și Denny-Brown (1962) consideră *status marmoratus* cauza apariției bolii în cazurile juvenile. Cooper (1965) apreciază că leziunile principale sînt situate în nucleul caudat, putamen, *brachium conjunctivum* și nucleul emboliform. Hassler (1953) și Hallervorden (1957) incriminează leziunile abiotrofice din putamen. C. și O. Vogt (1937) descriu reducerea neuronilor mici în putamen și o distrugere neuronală în nucleul centro-median talamic. Cassirer (1922), Marinescu (1929), Davidson (1938), (cit. de Zeman și Dyken, 1968), Lange (1945) și Quandt (1956) observă o importantă acumulare de lipide în ganglionii bazali și pericarionii neuronali medulari. Restudiind numai cazurile ereditare raportate în literatură, Zeman și Dyken (1967) nu au găsit modificări histopatologice ce ar putea fi corelate cu simptomatologia clinică. Nu au observat distrugerii neuronale detectabile în ganglionii bazali, nucleii cerebeloși sau talamus și, deși au confirmat acumulări importante de lipofuscină și grăsimi neutre în celulele nucleilor bazali, acestea nu s-au dovedit absolut specifice maladiei. Ei au încercat să găsească leziuni specifice în trunchiul cerebral, substanța reticulată și sistemul vestibular, fără rezultate pozitive.

Considerații fiziopatologice. Hassler (1953) consideră că leziuni în putamen, palid, nucleul centromedian talamic și căile putamino-nigrle duc la o scăpare de sub control a palidului ventral și a substanței nigra posterioare. În aceste condiții, impulsuri necontrolate din partea anterioară a nucleului ventral talamic, aria 6 corticală și posibil substanța reticulată a trunchiului cerebral pot determina apariția manifestărilor distonice. Zeman și Dyken (1967) insistă asupra rolului sistemului activator reticulat ca mecanism moderator al tonusului și activității motorii, supus continuu impulsurilor facilitatoare și inhibitorii supraetajate. O leziune în putamen, de exemplu, duce la dispariția aferențelor inhibitorii ale sistemului reticulat activator directe sau pe calea substanței *nigra* posterioare. Se produce o hiperexcitabilitate a sistemului reticulat activator ce antrenează creșterea excitabilității neuronilor spinali și determină mișcările distonice. Hassin și Poncher (1939) cred că perturbarea s-ar plasa la nivel muscular și propun tratamentul cu chinină, iar De Lange (1945) apreciază că ar fi vorba de o anomalie metabolică în sistemul creier—măduva spinării—nerv—mușchi, ce nu poate fi în prezent detectată. Este posibil ca boala să se datoreze unei anomalii biochimice, fără modificări structurale decelabile cu tehnicile actuale. În acest sens, Barbeau și colab. (1961) au raportat ușoare creșteri ale cantității de dopamină eliminată urinar și corelează această observație cu afectarea ganglionilor bazali. O'Reilly și colab. (1965) confirmă aceste constatări, dar consideră că excreția crescută de dopamină se datorează existenței mișcărilor involuntare. Date similare sînt găsite de Barhatova (1978) la bolnavii la care predomină rigiditatea.

Simptomatologie. Debutează între 5 și 15 ani (extreme 3 și 40 de ani), de obicei insidios, cu senzație de tracțiune în grupele musculare ce vor fi ulterior afectate. Nu există o secvență ordonată de afectare a mus-

culaturii, dar de obicei anomaliile mersului sînt un simptom precoce. Piciorul se rotește înăuntru, menținînd fața plantară într-o poziție concavă („picior semilunar“). Mersul devine stepat, este jenat de spasmele membrelor inferioare și contractura mușchilor lombari ce mărește lordoza și rotește pelvisul (tortipelvis). De regulă musculatura extremităților superioare, gîtului și feței este afectată mai tîrziu, dar ocazional, disartria, grimasele, torticolisul sau o crampă profesională pot inaugura tabloul clinic. Oricare ar fi modul de debut, evoluția este progresivă, tulburările distonice extinzîndu-se la întregul corp. Ribera și Cooper (1960) schematizează mai multe stadii evolutive:

— *Stadiul I* — există mișcări distonice sporadice, apărînd numai în mers sau ortostatism.

— *Stadiul II* — postura distonică este menținută cît timp persistă poziția declanșantă, dar poate apărea și în repaus sub influența unei emoții.

— *Stadiul III* — postura distonică persistă în repaus și este dificil de corectat voluntar sau pasiv, tentativele de corectare agravînd mișcările distonice.

— *Stadiul IV* — postura distonică este permanentă și însoțită de dureri.

— *Stadiul V* — deformările agravîndu-se, se ameliorează mișcările distonice.

În perioada de stare tabloul clinic este caracteristic, asociind în proporții variabile posturi distonice și mișcări distonice (Schwob și Lambert, 1962).

Postura distonică este evidentă în mers și ortostațiune și se exercită în special asupra trunchiului. Cel mai des acesta este aplecat înapoi, împingînd abdomenul înainte și realizînd disbazia lordotică. Mersul antrenează oscilații ale trunchiului, căpătînd caracterul „mersului de dromader“. Mai rar trunchiul este aplecat înainte, lateral, fixat în torsiune sau realizează atitudini mixte. Tîrziu, atitudinile posturale se mențin în repaus și sînt fixate de deformări.

Mișcările distonice se asociază atitudinilor distonice. Aceste veritabile spasme distonice imprimă temporar trunchiului înclinări, ante- sau retroflexii, torsiuni. La membrele inferioare dau extensii ale gambei sau *varus equinus* al piciorului. La membrele superioare aruncă brațul înapoi, în adducție, rotație internă sau hiperpronație. Caracterul esențial al distoniei și spasmelor este accentuarea în activitate. Ortostațiunea poate deveni imposibilă sau foarte instabilă, deși mersul este multă vreme păstrat, în ciuda mării sale bizarerii. Uneori, activități mai neobișnuite, ca alergarea, dansul, purtarea greutăților, ameliorează performanțele. Tulburările sînt minime în decubit, poziția bolnavului fiind totuși modificată fără încetare de spasme neregulate. Sînt agravate de emoții, concentrarea atenției, frig și atenuate voluntar temporar și incomplet. Numai în stadiile cu totul tîrzii pot persista în somn. Nu există tulburări de sensibilitate sau sfincteriene. Reflexele osteotendinoase sînt normale în perioadele de relaxare. Atrofiile musculare de malnutriție și deteriorarea mentală pot apărea în stadiile foarte înaintate.

Modificări paraclinice. Electromiograma evidențiază inervarea simultană a agoniștilor și antagoniștilor. Deși nu este specifică, poate fi

utilă în distoniile oculute. Electroencefalograma și pneumoencefalografia nu au arătat modificări. Barbeau și colab. (1961), O'Reilly și colab. (1965) au raportat ușoare creșteri ale excreției urinare de dopamină; Zeman și colab. (1959) semnalează creșterea acidului lactic în sânge, neconcordanță cu gradul hiperkineziei.

Evoluție și forme clinice. Evoluția este lent progresivă, întreruptă de perioade de remisiune și agravare. Mersul devine imposibil, gesturile elementare nu mai pot fi efectuate. Tardiv apar grimase ale feței, blefarospasm, tulburări ale motilității linguale. Vorbirea devine explozivă, întreruptă, ritmul respirator poate fi perturbat. Bolnavul este complet invalidat după 5—8 ani. Decesul se produce prin afecțiuni intercurrente. Ocazional, boala rămâne staționară mulți ani și rar există remisiuni complete sau incomplete, de câțiva ani, în fazele inițiale.

Forma infantilă debutează între 3 și 6 ani, evoluează rapid către impotență funcțională totală și este dominată de mișcările distonice.

Forma juvenilă debutează între 8 și 15 ani, afectează rapid mersul, crușind multă vreme membrele superioare, și este dominată de posturile distonice.

Forma tardivă debutează după 15 ani, este dominată de posturile distonice, evoluează lent și rămâne de obicei cantonată la câteva grupe musculare (membrul superior, gât, limbă).

Diagnostic diferențial. Distonia musculară deformantă trebuie diferențiată de *distoniile simptomatice*. Distonia facio-linguală arteriosclerotică apare târziu. Distonia postencefalitică și postictală se recunoaște după istoric.

Forma distonică a *degenerescentei hepatolenticulare* se elimină prin dozarea ceruloplasminei, cuprului și aminoacizilor urinari.

În *coreea Huntington*, tulburările distonice apar târziu și sînt însoțite de deteriorare mentală.

Distonia în *status marmoratus* și *status dismielinisatus* se acompaniază de rigiditate și spasticitate. În general, în encefalopatiile infantile se asociază deficite piramidale, crize comițiale și oligofrenie.

În *coreo-atetoză familială paroxistică* (Mount-Reback), atacurile sînt declanșate de ridicarea bruscă după repaus sau hiperpnee, între atacuri putînd exista mici mișcări involuntare ale membrelor inferioare.

Sindromul distonic spastic și amiotrofic cu oligofrenie (Gilman-Horenstein), pe lîngă distonia trunchiului, prezintă paraplegie spastică, cu amiotrofie, fasciculații și semne pseudobulbare.

„*Maladia ticurilor*“ (Gilles de la Tourette) nu este influențată de postură și nu are caracter distonic.

Formele incipiente de distonie musculară deformantă se diferențiază de *isterie* prin debutul insidios și agravarea în mers și activitate.

Tratament. Tratamentul medical este util în formele ușoare. Se utilizează anticolinergicele (trihexifenidil — Romparkin — 4—10 mg/zi), benzodiazepinele (Diazepam 10—40 mg/zi), chinina (1—2 mg/zi), vitamina B₆. Terapia cu levodopa (2—4 g/zi) a fost încercată, cu rezultate contradictorii.

Vechile tehnici chirurgicale — secționarea musculară, neurotomia, rizotomia, piramidotomia — au fost înlocuite de chirurgia stereotaxică. Ținta palidală, utilizată inițial, a fost abandonată în favoarea talamusului,

în principal nucleul ventro-lateral. Se obține o ameliorare simptomatică și funcțională. Intervenția este urmată de aplicarea metodelor de recuperare și reabilitare motorie. Intervențiile corectoare ortopedice sînt contraindicate, agravînd distonia.

5.3.2.2. DISTONIA DE TORSIUNE SIMPTOMATICĂ

Distonia de torsiune simptomatică prezintă caractere clinice particulare. Thévenard (cit. de Schwab și Lambert, 1962) o descrie sub denumirea de „distonie de atitudine“, ca o tulburare distonică interesînd electiv mușchii antigravitaționali, cu accentuare maximă în ortostațiune și dispariție în decubit. El diferențiază două forme de distonii de atitudine: generalizate, predominînd la trunchi, și localizate, la membre și gît. Distonia de torsiune idiopatică s-ar diferenția de cele simptomatice, prin modificarea continuă a morfologiei și absența declanșării electiv în timpul unei atitudini determinate (fig. 196). Distoniile de torsiune simptomatice sînt asociate cu alte deficite neurologice, ca spasticitate, rigiditate, deteriorare mintală, semne cerebeloase. Sînt mai puțin grave și

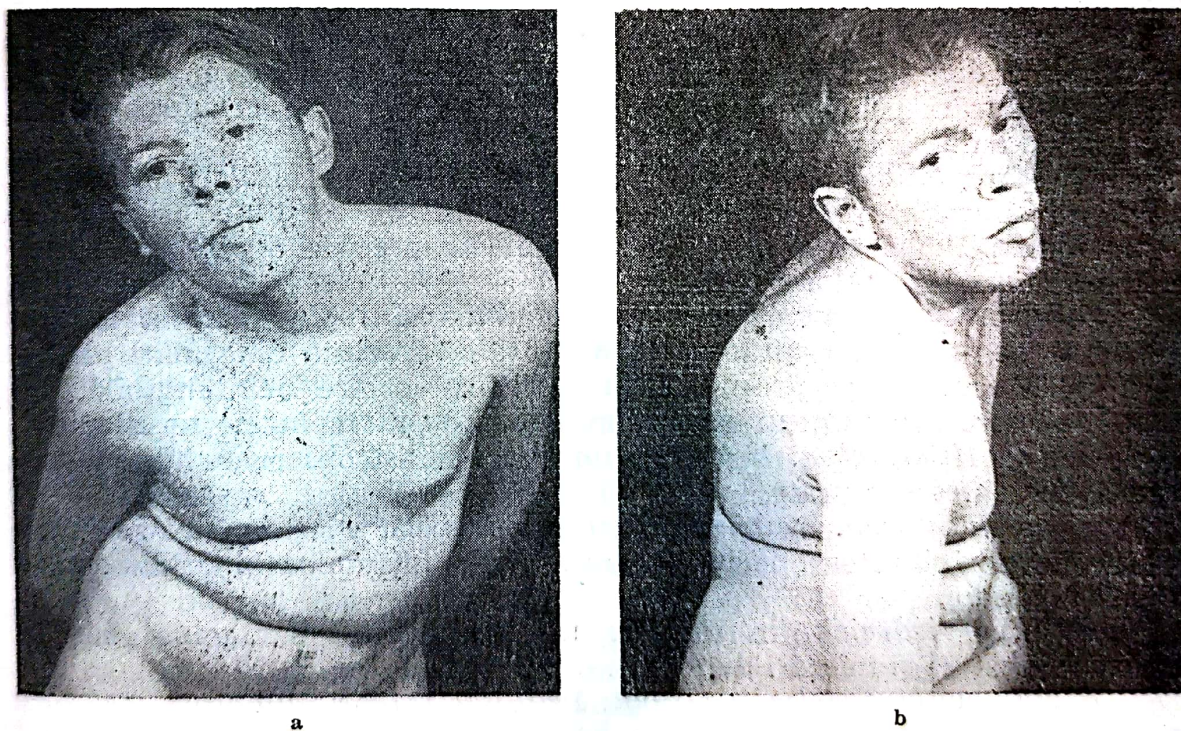


Fig. 196 — Distonie musculară postencefalică: mișcări distonice accentuate ale capului și trunchiului:
a — față; b — profil.

progresive decît spasmul de torsiune primitiv. Tulburările distonice apar, de obicei, după celelalte semne neurologice.

Forme etiologice. *Afecțiuni cerebrale perinatale.* Lezarea perinatală a sistemului nervos central este cauza cea mai comună a distoniilor secundare. Distoniile în aceste cazuri sînt aproape întotdeauna asociate cu atetoză. Mișcările atetozice apar primele, cel mai

frecvent producînd mișcări ale degetelor. Cu timpul, hiperkineziile își modifică forma, contracția devine susținută și capătă un caracter torsionat. Apariția mai tardivă a atitudinilor și mișcărilor distonice sugerează că, pentru producerea lor, este necesară o maturizare prealabilă a sistemului motor.

Status marmoratus. Este o afecțiune provocată de cauze eredo-degenerative și exogene ce duc la hipoxie cerebrală. Se însoțește rareori de distonie de torsiune.

Status dismielinisatus. Este o maladie provocată de leziuni cerebrale perinatale sau eredo-degenerative în care distonia de torsiune apare frecvent, motiv pentru care leziunile ei morfologice au fost deseori considerate substratul distoniei musculare deformante.

Alte leziuni ale ganglionilor bazali. Apariția frecventă a tulburărilor distonice în leziunile perinatale ale striatului și palidului a susținut ideea că distonia musculară deformantă este asociată cu anomalii patologice ale acestor centri.

Afecțiuni degenerative. Tulburările distonice apar, într-un procent ridicat, în majoritatea bolilor eredo-degenerative ale sistemului nervos central, cu excepția aceloră cu evoluție rapidă și fatală în prima copilărie.

Degenerescenta hepatolenticulară. Poate realiza uneori spasme de torsiune ce domină tabloul clinic (Thomalla). Se însoțesc însă de rigiditate, tulburări psihice, rîs sardonice și modificări ale ceruloplasminei, cuprului și aminoacizilor urinari.

Atrofia palidală progresivă (Van Bogaert). Apare la 5—9 ani și asociază un sindrom coreo-atetozic cu o distonie de torsiune. Rigiditatea, tulburările psihice, rîsul și plînsul spasmodic precoce o diferențiază de distonia musculară deformantă.

Degenerescenta pigmentară a globului palid și substanței nigre (Hallervorden-Spatz). Debutază la 8—10 ani, prezintă deformări ale piciorului, hipertonie progresivă a membrelor, vorbire neinteligibilă, demență, rareori hiperkinezii și distonii de postură în fazele terminale.

Coreea Huntington. În fazele tardive au fost observate uneori modificări distonice posturale.

Boala Parkinson. În dezacord cu Zeman (1968), Denny-Brown (1962) a susținut posibilitatea apariției manifestărilor distonice hiperkinetice în această maladie.

Ataxia Friedreich. În formele tardive au fost semnalate mișcări atetozice, posturi și mișcări distonice.

Boala Baaten-Spielmeyer-Vogt. Prezintă rareori tulburări distonice cu mișcări atetozice.

Paraplegia distonică amiotrofică familială. Descrisă de Gilman și Horenstein (1964), este o maladie ereditară cu transmitere dominantă, însoțită de tulburări psihice și mici manifestări distonice la limbă, gît și membrele superioare.

Distonia mioclonică ereditară. Descrisă de Davidenkov (1926), se caracterizează prin contracții spasmodice afectînd trunchiul și mai ales gîtul. În repaus, contracțiile se transformă în posturi distonice. Au fost observate și hiperkinezii cu aspect de ticuri ale feței ce sînt influențate favorabil de sedative.

Coreo-atetoză paroxistică familială. A fost descrisă de Mount și Reback (1940), Smith și Heersema (1941) și interpretată ca o epilepsie striată. Este caracterizată de apariția unor atacuri coreo-atetozice cu caractere distonice scurte, dar repetate de mai multe ori în cursul zilei. Atacurile sînt precipitate de alcool și reduse de sedative și anticonvulsivante.

Afecțiuni inflamatorii. Encefalita epidemică este o cauză frecventă a distoniilor de atitudine ce apar precoce sau tardiv, realizează rar un spasm de torsiune, cel mai frecvent sînt localizate și puțin evolutive. Se asociază cu rigiditate parkinsoniană, crize oculogire, bradikinezie.

Cu totul inconstant au fost descrise tulburările distonice în *encefalita sclerozantă subacută*.

Luesul — atît forma congenitală, cît și cea dobîndită — poate provoca distonii simptomatice.

Meningita tuberculoasă poate fi o cauză rară a mișcărilor distonice.

Afecțiuni vasculare. Arterioscleroza cerebrală. Sterling (1929) a semnalat tulburări distonice la mușchii faciali, membre, mușchii abdominali, apărînd insidios sau ictal la vîrste înaintate. Mai frecvent însă, distonia afectează musculatura facio-linguală.

Calcifierea strio-palido-dentată (boala Fahr) este caracterizată de calcifierea vaselor ganglionilor bazali, apariția distoniei de torsiune și a altor hiperkinezii.

Intoxicații. Tratamentele cu *fenotiazine* pot determina apariția distoniilor de atitudine paroxistice și foarte rar permanente.

Intoxicațiile cu *oxid de carbon* și *sulfură de carbon* au provocat, de asemenea, distonii de torsiune.

Traumatisme cranio-cerebrale. Au fost semnalate mișcări distonice după traumatismele cranio-cerebrale. David și colab. (1952) raportînd chiar un caz în care hiperkinezia a dispărut după excizia cicatricei. Intervențiile stereotaxice vizînd talamusul și mai puțin palidul au provocat, uneori, distonii tranzitorii.

Tumori cerebrale. Mișcări distonice au fost descrise în glioblastomul infiltrativ al ganglionilor bazali și în sarcomatoza meningiană.

Tratament. Anticolinergicele (Romparkin, 4—10 mg/zi), relaxantele musculare (Diazepam, 10—40 mg/zi; Lioresal, 25—75 mg/zi; Mydocalm, 150—400 mg/zi) pot provoca o oarecare ameliorare în formele ușoare. Rezultate bune a fost raportate după administrarea de chinină, 1—2 g/zi, asociate cu vitaminele B₆ și E (Phelps, 1961). În formele grave se recomandă intervenția stereotaxică. Primele operații au vizat palidul, dar în prezent se țintește talamusul. Leziunile sînt plasate în nucleul ventrolateral, partea anterioară a nucleului ventro-postero-lateral, ventro-postero-medial și partea internă a nucleului centro-median (Cooper, 1965). Operația este urmată de aplicarea metodelor de recuperare motorie.

5.8.3. TORTICOLISUL SPASMODIC

Este o afecțiune organică extrapiramidală, caracterizată printr-o deviere a capului, datorată contracției involuntare a mușchilor gîtului, în special sternocleidomastoidian, trapez și splenius. Contracțiile pot fi tonice,

clonice sau tonicoclonice, realizând frecvent o atitudine defectuoasă permanentă a capului.

Istoric. Prima descriere clinică aparține lui Jaeger (1737), dar adevăratul torticollis spasmodic este izolat de Hutchinson (1836), care îl considera o „iritație patologică a accesoriului spinal“. Argumente în favoarea naturii organice a afecțiunii au fost aduse de Babinski, Cestan, Pierre Marie, Guillaumin și Krebs (cit. de Schwob și Bonfils, 1949).

Anatomie patologică. Substratul lezional nu este bine cunoscut, cazurile necropsice sînt rare, torticollisul spasmodic nefiind, în sine, o cauză de deces. Deoarece au fost incriminați factori etiologici variați, este greu de regăsit o patologie unică. În majoritatea cazurilor de torticollis pur s-au descris leziuni în caudat, putamen și în mai mică măsură în globul palid. În situațiile în care era numai un simptom în cadrul unei tulburări extrapiramidale complexe, modificările patologice au fost întinse, cuprinzînd cortexul cerebral, talamusul, în special nucleii ventro-lateral și centro-median, ansa lenticulară, nucleul subtalamic, substanța *nigra*, nucleul roșu și substanța reticulată învecinată, nucleii pontini, cortexul și nucleii cerebeloși, în special nucleul dințat.

Considerații fiziopatologice. Informațiile privind mecanismele fiziopatologice implicate sînt contradictorii și incomplete. Kreindler (1972) apreciază că torticollisul spasmodic este rezultatul tulburării unor reflexe și sincinezii complicate cu sediu mezencefalo-diencefalic și proiecție corticală.

Monnier și Levy (1960) susțin întreruperea circuitelor striatale, iar Cooper (1965), interesarea conexiunilor cerebelo-talamice. În acest sens, pledează ameliorarea mișcărilor involuntare după intervenții stereotactice pe nucleii talamici ventro-lateral, ventro-postero-lateral, ventro-postero-medial și centro-median.

Simptomatologie. Torticollisul spasmodic este o boală rară, afectînd ambele sexe. Apare la orice vîrstă, dar mai frecvent între 30 și 60 de ani. Se poate instala brutal sau este precedat de o perioadă în care capul este mai puțin mobil, prezintă atitudini anormale discrete sau mici oscilații neregulate. Odată apărut, capul în repaus are o atitudine normală sau este ușor înclinat. În timpul crizei capul se înclină mult lateral într-o parte, întorcînd bărbia în partea opusă și ridicînd-o în sus prin contracția trapezului (fig. 197). Alteori capul este proiectat înainte (anterocolis) sau înapoi (retrocolis), atitudini diverse putîndu-se succeda la același bolnav. Se realizează prin contracția asinergică a mușchilor sinergici. De obicei contracția unui sternocleidomastoidian se însoțește de relaxarea celui alt, dar pot fi afectați variabil cei doi sternocleidomastoidieni și cei doi trapezi sau sternocleidomastoidianul și spleniusul opus. Meige (cit. de Schwob și Lambert, 1964) a remarcat contracturi fasciculare, realizînd o serie de explozii convulsive. Contracția poate fi tonică, fixînd atitudinea, sau clonică, dar cel mai des tonico-clonică, capul rotat și înclinat de activitatea tonică de bază fiind animat de secuse clonice. Spasmul tonic se poate întinde și la alte grupe musculare, cuprinzînd pieiosul și unii mușchi ai centurii scapulare. Atitudinea anormală nu poate fi redusă voluntar, dar un gest antagonist, ca aplicarea degetului pe menton sau pe obraz, a mîinii de occiput sau pe obrazul controlateral, presiunea în anumite puncte sau ciupirea tendonului sternocleidomastoidian,



Fig. 197 — Torticollis spasmodic.

o poate face să dispară. Criza poate fi declanșată de o anumită mișcare sau nu are nici o cauză aparentă. Este agravată de ortostațiune, de emoții și calmată de repaus, decubit și aplicarea unor stimuli externi. Sînt perioade în care capul și gîtul se fixează spasmodic, fără contracții intermitente, realizînd o deviere permanentă. Examinarea mușchilor arată un tonus crescut și de multe ori hipertrofie, mai evidentă la sternocleidomastoidian. Într-un număr restrîns de cazuri au fost raportate semne neurologice minore: pupile inegale, sindrom Claude-Bernard-Horner, nistagmus, facies fijat, tremor al extremităților superioare. Studii psihiatrice atente evidențiază tulburări de personalitate, instabilitate emoțională și afectivă.

Modificări paraclinice. *Electromiograma* arată că mușchii sînt afectați bilateral, chiar cînd acest fapt nu este evident clinic. Se produce o inervație simultană a agoniștilor și antagoniștilor. Au fost înregistrate activități continue, bufee neregulate de durată variabilă și la intervale neregulate, activități ritmice izolate sau suprapuse pe o activitate continuă (Herz și Hoefer, 1949).

Electroencefalografic, s-a descris în torticollisul tonic o creștere a amplitudinii componentei tardive a potențialelor evocate corticale somato-senzoriale, fără deprimarea activității spontane, bilaterală dar mai pronunțată în emisfera ipsilaterală ganglionilor bazali presupus afectați. La bolnavii cu torticollis clonic, ritmic s-a observat o diminuare a componentei tardive a potențialelor somato-senzoriale evocate cortical, concomitent cu deprimarea activității EEG de fond (Podivinsky, 1968).

Forme etiologice. În majoritatea cazurilor torticollisul spasmodic rămîne izolat și idiopatic.

Anumite forme se pot încadra în crampele profesionale: torticollisul declanșat de citit sau scris însoțit uneori și de crampa scriitorului, torticollisul sticlarilor.

Encefalita epidemică poate determina un torticollis izolat sau asociat cu semne parkinsoniene și crize oculocefalogire.

Scleroza în plăci și paraplegia spastică familială se însoțesc, uneori, de torticollis spasmodic.



Fig. 197 — Torticollis spasmodic.

o poate face să dispară. Criza poate fi declanșată de o anumită mișcare sau nu are nici o cauză aparentă. Este agravată de ortostațiune, de emoții și calmată de repaus, decubit și aplicarea unor stimuli externi. Sînt perioade în care capul și gîtul se fixează spasmodic, fără contracții intermitente, realizînd o deviere permanentă. Examinarea mușchilor arată un tonus crescut și de multe ori hipertrofie, mai evidentă la sternocleidomastoidian. Într-un număr restrîns de cazuri au fost raportate semne neurologice minore: pupile inegale, sindrom Claude-Bernard-Horner, nistagmus, facies fixat, tremor al extremităților superioare. Studii psihiatrice atente evidențiază tulburări de personalitate, instabilitate emoțională și afectivă.

Modificări paraclinice. *Electromiograma* arată că mușchii sînt afectați bilateral, chiar cînd acest fapt nu este evident clinic. Se produce o înervație simultană a agonistilor și antagoniștilor. Au fost înregistrate activități continue, bufee neregulate de durată variabilă și la intervale neregulate, activități ritmice izolate sau suprapuse pe o activitate continuă (Herz și Hoefer, 1949).

Electroencefalografic, s-a descris în torticollisul tonic o creștere a amplitudinii componentei tardive a potențialelor evocate corticale somato-senzoriale, fără deprimarea activității spontane, bilaterală dar mai pronunțată în emisfera ipsilaterală ganglionilor bazali presupus afectați. La bolnavii cu torticollis clonic, ritmic s-a observat o diminuare a componentei tardive a potențialelor somato-senzoriale evocate cortical, concomitent cu deprimarea activității EEG de fond (Podivinsky, 1968).

Forme etiologice. În majoritatea cazurilor torticollisul spasmodic rămîne izolat și idiopatic.

Anumite forme se pot încadra în crampele profesionale: torticollisul declanșat de citit sau scris însoțit uneori și de crampa scriitorului, torticollisul sticlărilor.

Encefalita epidemică poate determina un torticollis izolat sau asociat cu semne parkinsoniene și crize oculocefalogire.

Scleroza în plăci și paraplegia spastică familială se însoțesc, uneori, de torticollis spasmodic.

Acesta poate marca debutul unei distonii musculare progresive al unei corei Huntington sau al unei atetoze duble.

A mai fost descris la copil după intoxicația mamei gravide cu oxid de carbon (Solcher, 1957), după leziuni traumatice corticale (David și colab., 1952), rar după accidente vasculare cerebrale (Denny-Brown, 1965).

Torticolisul psihogen de tip isteric sau compulsiv obsesional este extrem de rar.

Evoluție. Evoluția este progresivă, contracturile cresc în amplitudine și cuprind noi grupe musculare. Treptat, capul se fixează într-o poziție din ce în ce mai anormală, spasmul cuprinde mușchii brațelor, trunchiului, ploapele și oculomotrii. Rareori se observă remisiuni complete și des remisiuni parțiale și temporare ce pot fi urmate de perioade de agravare. În aproximativ 30% din cazuri evoluția se oprește înainte ca bolnavul să fie incapacitat profesional.

Diagnostic diferențial. În *forma clonică* se va diferenția de:

- epilepsia jacksoniană, în care localizarea, progresiunea cloniilor și modificările EEG sînt esențiale;
- mioritmiile gîtului cu oscilații mari, în care rolul imitației, mai ales la copil, este evident;
- ticurile gîtului care repetă mișcările uzuale ale capului.

Forma tonică trebuie diferențiată de diversele varietăți de torticolis simptomatic:

- torticolisul ocular — este o atitudine vicioasă a capului, tinzînd să evite diplopia determinată de pareza unui oculomotor (de obicei pateticul). Capul este înclinat lateral, fără să fie rotat de partea opusă, și nu există contracții spasmodice. Este un reflex postural compensator ce apare mai ales la copii și poate coexista cu un oarecare grad de asimetrie facială congenitală;

- torticolisul labirintic — este determinat de afectarea unui labirint, se însoțește de vertij, atitudinea căutînd să atenueze amețea. Poate fi influențat favorabil de chinină;

- torticolisul congenital — este produs de scurtarea unui sternocleidomastoidian, datorită unui hematom intramuscular prin traumatism obstetrical, și de malformații ale coloanei vertebrale, ca fuziunea atlasului cu occiputul sau achiloza vertebrală. Capul este deviat continuu și nu poate fi îndreptat. Radiografia coloanei cervicale evidențiază modificări;

- torticolisul algic — este o contracție antalgică secundară unei nevralgii occipitale sau artrite cervicale. Dispare fără sechele după încetarea durerii;

- torticolisul paralic — este determinat de paralizia mușchilor de o parte (frecvent după poliomielită) ca urmare a predominanței antagoniste a sternocleidomastoidianului opus;

- torticolisul secundar unui morbo Pott suboccipital sau unor fracturi cervicale se diagnostichează cu ușurință radiologic;

- torticolisul secundar unor tumori ale măduvei cervicale sau cerebelului are semne neurologice caracteristice;

- torticolisul neuroleptic — apare după un tratament cu aceste droguri.

După Podivinsky (1959), electromiografic se poate face diferențierea între un torticolis spasmodic extrapiramidal și un torticolis de origine vertebrală sau musculară.

Tratament. *Tratamentul medical* este pur simptomatic și rezultatele sînt modeste. Acidul acetilsalicilic și asanarea focarelor de infecție pot fi încercate în cazurile incipiente (Rynearson și Woltman, 1932). Diazepamul (10—40 mg/zi), prin efectul relaxant muscular și emoțional, reduce frecvența și intensitatea crizelor. Alcaloizii din solanacee și anticolinergicele de sinteză (Romparkin, 4—10 mg/zi) influențează tonusul și în mai mică măsură mișcările involuntare. Uneori, acestea sînt ameliorate de Haloperidol (2—3 mg/zi). Utilizarea levodopei (2—4 g/zi) a dat rezultate contradictorii. Psihoterapia concomitentă tratamentului medicamentos este utilă. Denervarea chimică a mușchilor afectați, în special sternocleidomastoidian și splenius prin injectare de chinină asociată cu procaină, a dat rezultate bune și este suficientă în cazurile ușoare (Schwind și Schütz, 1960).

Tratamentul chirurgical este singurul eficace și se adresează cazurilor în care tratamentul medical s-a dovedit inoperant. Miotomia a fost abandonată în favoarea denervării chirurgicale a mușchilor afectați. Rezultate bune se obțin prin secționarea nervului spinal accesoriu, singură sau combinată cu rizotomia anterioară și posterioară a primilor 3—4 nervi cervicali. Intervențiile stereotaxice au adus ameliorări semnificative țintind globul palid și nucleii talamici. Cooper (1965) a obținut cele mai bune rezultate plasînd leziuni în nucleii ventro-lateral, ventro-postero-median și centro-median talamic bilateral. În unele cazuri este necesar să se combine stereotaxia cu operațiile clasice periferice.

Arseni recomandă radicotomia anterioară bilaterală C₁—C₃ asociată cu secționarea spinalului accesoriu intra- sau extracranian bilateral, la care adaugă intervenția stereotaxică în cazul apariției mișcărilor involuntare. (vezi vol. 5 — „Tratamentul torticolisului spasmodic“).

5.8.4. SINDROAME ATETOZICE

Istoric. Hammond (1871) separă mișcările atetozice de cele coreice. Deși criticată de Charcot (1876), această delimitare și-a dovedit valoarea clinică și a fost reținută.

Caractere clinice. Sindroamele atetozice asociază mișcări involuntare particulare și tulburări de tonus muscular.

Mișcările involuntare. Mișcările atetozice sînt lente, spasmodice, repetitive și puțin variate. Apar spontan, dar sînt mai evidente în timpul unei mișcări voluntare. Încep lent, se mențin cîteva clipe și cedează progresiv. Contracțiile musculare sînt susținute, dar odată obținută o atitudine, aceasta este continuu și lent schimbătoare. Mișcările sînt de mică amplitudine și se repetă fără nici un ritm. Localizarea este variabilă, dar predomină la extremități. Deși dificil de descris, au o individualitate destul de precisă prin caracterul lent, ondulant, șerpuitor, imprimînd degetelor atitudini bizare, ce se modifică neîncetat derivînd una din cealaltă. Au fost comparate cu mișcarea tentaculelor anemonelor de mare (Gardner — cit. de Delay și colab., 1961). Apariția mișcărilor atetozice este

favorizată, mai ales de mișcarea voluntară, pe care o deformează. Mișcările adiționale sînt cu atît mai importante, cu cît actul voluntar este mai complex. Atetoză nu apare sau este mai puțin manifestă, în repaus și mai ales în decubit, în timp ce simplul efort static al ortostațiunii o evidențiază net. Mișcările atetozice sînt amplificate de stimuli externi neașteptați și dispar în timpul somnului. Pot fi generalizate, interesînd jumătate de corp sau numai un singur membru, predominant la extremitatea distală. Cel mai bine exprimate sînt la nivelul membrului superior și al mîinii. Degetele se mobilizează în toate sensurile, mîna se închide prin opoziția policelui și a celorlalte degete, apucarea unui obiect este dificilă. La membrele inferioare, cel mai afectat este piciorul, care este addus, extins și flectat alternativ. Degetele se desfac „în evantai“, halucele se flectează dorsal, imitînd semnul Babinski. Mușchii feței și ai gîtului sînt animați de contracții involuntare, care răsucesc capul și gîtul în grimase și atitudini neașteptate. Limba prezintă mișcări de protruzie, vorbirea este stinsă, lentă, pătuoasă, perturbată de explozii vocale puternice.

Tulburări de tonus muscular. Clasic, s-a insistat asupra hipertoniiei din atetoză, care a fost opusă hipotoniei coreice. Dar această hipertonie se evidențiază în ortostațiune sau mișcare și dispăre în repaus, cînd se poate evidenția chiar o hiperextensibilitate articulară, cuplată cu spasme mobile determinate de inervația voluntară. În fapt, este o hipertonie de acțiune, afectînd mai ales mușchii antagoniști ai mișcării. Această accentuare a reflexului antagoniștilor, uneori violentă, poate bloca mișcarea, și așa deformată, printr-un veritabil spasm. Aceste spasme sînt uneori dureroase.

Electromiografic, se evidențiază contracția simultană puternică și neregulată a antagoniștilor și agoniștilor, care precedă, acompaniază și urmează mișcarea voluntară sau apare independent de ea.

Clasificare. O clasificare unitară a diferitelor tipuri de atetoză după un criteriu unic, clinic, histopatologic sau etiologic, este dificilă (Spiegel și Baird, 1968).

Status marmoratus. Substratul lezional al „atetozii duble“ a fost descris de C. și O. Vogt și constă din insule de dispariție celulară, înlocuite cu un țesut glial, cicatricial, înăuntrul căruia există un număr mare de fibre mielinice subțiri. Alternanța de goluri celulare cu insule de țesut normal dă corpilor striati un aspect marmorat. Oppenheim și Vogt consideră că este vorba de o modificare structurală eredo-degenerativă, dar și factori exogeni (traumatismul și asfixia obstetricală, infecțiile) pot duce la modificări structurale similare (Van Bogaert, 1951; Greenfield, 1958; Scholz, 1959). Hassler (1953) crede că este vorba de un mod nespecific de reacție a creierului infantil, injuria singură sau asociată cu un factor constituțional determinînd hipermielinizarea. Caracteristice sînt fasciculele mari mielinice situate aberant. Aspectul marmorat cel mai accentuat apare în caudat și putamen, dar poate fi găsit și în talamus, capsula internă și scoarța cerebrală. Colorația Weigert evidențiază insule brune, alternînd cu zone palide conținînd neuroni degenerați și celule gliale abundente. Proliferarea mare de elemente gliale la nivelul leziunii ar duce la un exces de formare a mielinei (Merritt, 1974). Alexander (1942) crede că excesul de mielină ar reprezenta un tract aberant fronto-

pontin ce pătrunde în putamen, dar teoria nu explică afectarea talamusului, degenerarea neuronală și glioză.

Boala debutează în primele luni de viață, cu mișcări atetozice la față, gât și membre. Copilul merge târziu și cu dificultate. Hipertonia predomină la membrele inferioare, mersul se aseamănă cu cel din boala Little. Reflexele sînt vii, dar nu există o pareză evidentă. Tulburările de fonatie, masticatie, deglutiție, rîsul și plîsul spasmodic sugerează sindromul pseudobulbar. Crize comițiale pot apărea timpuriu. Deficiența intelectuală este moderată. Frecvent există o surditate de percepție parțială sau totală ce perturbă dezvoltarea psihică. Evoluția este lent-progresivă sau staționară, ameliorări putîndu-se obține prin metode de recuperare adecvate. În cazurile în care funcțiile motorii și deglutiția sînt sever afectate, decesul survine înainte de 20 de ani. Formele ușoare ating vârste înaintate.

Status dismielinisatus. Descriș de C. și O. Vogt (1920), se caracterizează printr-o diminuare de volum a palidului și a corpului sub-talamic, cu demielinizarea fibrelor strio- și palido-fugale în zonele afectate. În globul palid se observă o dispariție neuronală, tigroliză și glioză (Courville, 1961). Fibrele strio-fugale în palid pot fi parțial păstrate. În corpul Luys există nu numai o degenerare a fibrelor palidale, ci și o distrugere celulară. Apariția familială a fost explicată prin mai multe cauze: factori eredo-degenerativi, absența micilor artere lenticulo-striate (Papez, 1938) și incompatibilitatea Rh. Debutează în primul an de viață cu mișcări atetozice afectînd fața, limba, faringele, laringele, frecvent combinate cu distonie de torsiune. Treptat, se instalează hipertonia cu spasme mobile, în special la membrele inferioare, ducînd la contracturi. Retardarea și deteriorarea mintală sînt severe. Boala este rapid progresivă și decesul survine în prima decadă a vieții.

Atetoză toxică, icterul nuclear și encefalopatia posticterică. Supradozajul barbituric, intoxicația cu oxid sau sulfură de carbon, oxid de mangan, litiu, anestezia cu protoxid de azot (probabil prin anoxie) pot produce mișcări atetozice, concomitent cu alte semne extrapiramidale, prin afectarea ganglionilor bazali. Dintre toxinele endogene, cea mai importantă este bilirubina indirectă neconjugată. Icterul nou-născutului, într-o minoritate din cazuri (10%), poate fi produs de atrezia congenitală a canalelor biliare, hepatită, luesul congenital, anemii hemolitice congenitale, icterul nehemolitic ereditar (Criegler-Najjar), sulfonamide și supradozajul de vitamină K. În majoritatea cazurilor (90%), este datorat eritroblastozei, caracterizată prin anemie hemolitică, eritropoieză compensatorie și provocată de pătrunderea anticorpilor materni prin placenta în circulația fetală. Cel mai frecvent există o incompatibilitate Rh. Copilul și tatăl prezintă factorul Rh, iar mama este Rh-negativă. În sângele mamei, în prezența eritrocitelor Rh-pozitive ce au pătruns printr-o placenta anormal permeabilă, apar anticorpi anti-Rh. Titrul anticorpilor este mai mare cu fiecare nouă sarcină, astfel că boala poate apărea, adesea, la al doilea sau al treilea copil. Și primul copil poate fi afectat, de obicei atunci cînd mama a primit o transfuzie sanguină Rh-pozitivă. În timpul nașterii anticorpii străbat prin placenta în sângele venei ombilicale și produc o hemoliză masivă, cu aglutinare eritrocitară (Wiener și Brody, 1947). Ocazional, fenomenul se produce și la mame Rh-pozitive din gru-

pul 0, prin hiperimunizare la antigenele A, B (Plum, 1965) sau alte antigene rare. Bilirubina indirectă pătrunde, printr-o barieră hematoencefalică imatură și permeabilă, în sistemul nervos, unde se depune în special în globul palid, talamus, corpul Luys, corpii mamilari, hipocamp, nucleii cerebeloși, olivele bulbare. Depunerea selectivă în aceste zone s-ar datora unei afinități regionale sau ar fi rezultatul depozitării secundare în țesuturile degenerate anoxic. La producerea anoxiei concură separarea prematură a placentei, tulburările respiratorii, cardio-vasculare și anemia. Ficatul imatur participă prin insuficiența antihipoxidinei, necesară utilizării energiei (Pentschew, 1949), și a glicuroniltransferazei. Leziunile cerebrale sînt completate ipotetic de trombembolii rezultate din aglutinare (Wiener și Brody, 1947), de reacția dintre aglutininele Rh și celule nervoase Rh-pozitive (Wolff, 1949), de blocarea prin bilirubină a mecanismelor de transport a proteinelor serice necesare metabolismului cerebral (Bakker, 1954) și hipoglicemie. După cîteva luni, la supraviețuitori, se conturează encefalopatia posticterică, caracterizată de o distrugere neuronală și proliferare glială afectînd în special palidul, corpul subtalamic, substanța *nigra*, hipocampus, și de demielinizarea substanței albe cerebrale, a nervului optic și a măduvei cu astroglioza importantă (Haymaker și colab., 1961).

Clinic, în primele zile se constată icter, hepatosplenomegalie, anemie cu eritroblaști, crize de rigiditate prin decerebrare. Mortalitatea este foarte mare în primele săptămîni. După 2—3 săptămîni, crizele de rigiditate prin decerebrare regresează, apare hipotonia, mai ales a cefei și membrilor superioare, pentru ca ulterior să se instaleze hipertonia. Mersul este tardiv, ataxic, cu echilibrul precar. Atetoză apare după 1—2 ani pe fondul rigidității și se asociază cu alte semne de distonie, balism, tremor, paralizie a privirii în sus de tip nuclear, hipoacuzie de percepție, tulburări de limbaj, deficit intelectual și displazie a smalțului dentar. În stadiile tardive, mișcările involuntare și paralizia pot regresa.

Intrucît tratamentul este pur simptomatic și ineficient, profilaxia afecțiunii rămîne esențială. Se determină repetat titrul anticorpilor anti-Rh materni, se studiază spectrofotometric lichidul amniotic obținut prin amniocenteză abdominală pentru a se aprecia gradul de eritroblastoză fetală (Bevis, 1952), se administrează doze mari de vitamină C, pentru a scădea pasajul transplacentar al eritrocitelor Rh-pozitive (Spiegel și Baird, 1968), se fac transfuzii intraperitoneale fetale (Liley, 1965) și se procedează imediat după naștere la exsanguinotransfuzie. Declanșarea prematură a nașterii este controversată, displazia smalțului dentar atestînd că afectarea fetală începe în luna a V-a.

Defecte metabolice congenitale. Au fost raportate cazuri de *degenerescență hepatolenticulară* cu mișcări atetozice (Barnes și Hurst, 1925). Diagnosticul se bazează pe apariția inelului Kayser-Fleischer, creșterea cuprului și aminoacizilor urinari.

Fenilcetonuria asociază întîrzierea mintală cu mișcări atetozice, reflexe vii, tremor, ataxie și crize convulsive. Testarea cu clorură ferică a urinei este revelatoare, producînd o culoare verde-închisă.

Hiperuricemia debutînd în perioada neonatală sau prima copilărie (Lesch și Nyhan, 1964) realizează un sindrom curios, ce combină întîrzierea mintală și coreo-atetoză cu o tendință la automutilare (vezi „Sindroame coreice”). Tratamentul se face cu Probenecid (contraindicat înainte

de vîrsta de 2 ani), Colchicină și Sulfipirazonă (ultima nu se va combina cu sulfamida).

Atetoze provocate de traumatismele cerebrale și asfixia obstetricală. Fenomenele asfixice afectează în special ganglionii bazali (Windle, 1957). Congestia și tromboza venelor ce drenează în vena Galen în timpul nașterilor dificile pot fi un factor important în producerea modificărilor degenerative și a micilor hemoragii din caudat și putamen (Schwartz, 1956). Afectarea concomitentă de către traumatism și/sau asfixie a ganglionilor bazali și a cortexului cerebral, cu eferențele sale, explică asocierea atetozei cu retardarea mintală, semne piramidale mai mult sau mai puțin pronunțate și crize comițiale. În funcție de gradul și extinderea leziunii cerebrale, pot fi afectate o singură extremitate, membrele homolaterale sau întregul corp.

Hemiatetoză. Apare atît la copil, cît și la adult. La copii, pe lîngă traumatismul și asfixia la naștere, pot juca un rol bolile infecțioase cu afectare cerebrală (rujeolă, tuse convulsivă, varicelă), encefalitele, mai rar afecțiunile vasculare embolice. La adult, cea mai importantă cauză este accidentul vascular cerebral. Rar, encefalita letargică, luesul, tuberculoamele, tumorile și, ocazional, traumatismele au fost incriminate atît la adulți cît și la copii. Leziunile afectează în special caudatul, putamenul, dar și globul palid, capsula internă și talamusul. La cîteva săptămîni sau ani de la instalarea hemiparezei, apare mișcarea atetozică. Aceasta afectează, mai ales, membrul superior și fața. În cazurile vechi, eventual cu debut în copilărie, hipertonia musculară duce la contracturi, la posturi atetoide, ca piciorul ecvin sau gamba în flexie. Afectarea talamică explică paresteziile, hipoestazia sau fenomenele hiperpatice. Crizele epileptice sugerează atingerea corticală. Inteligența nu este afectată la adulți (Carpenter, 1950), dar tulburările comportamentale și întîrzierea mintală pot apărea la copii (Hassler, 1953).

Degenerescenta pigmentară palido-nigrală (vezi „Boala Hallervorden-Spatz“).

Boli ereditare de etiologie necunoscută. Atrofia palidală progresivă (vezi „Sindroame parkinsoniene“).

Boala Polizaeus-Merzbacher. Este o afecțiune eredo-familială produsă de o demielinizare progresivă în ganglionii bazali și substanța albă a cerebelului, trunchiului cerebral și a măduvei. Clinic, se combină mișcări atetozice, cu semne parkinsoniene, cerebeloase (ataxie, tremor intențional) și piramidale (pareze spastice, semn Babinski). Apariția foarte timpurie o diferențiază de scleroza multiplă.

Boala Tay-Sachs. Rar mișcările atetozice se asociază la pareză, atrofia optică cu aspect de sîmbure de cireasă în maculă și demență (Herz și Meyers, 1962).

Scleroza difuză cerebrală. Descrisă de Scholz (1925), poate da mișcări atetozice prin afectarea ganglionilor bazali, dar pe primul plan stau cecitatea corticală și afazia senzorială.

Scleroza tuberoasă. Este o boală eredo-familială sau sporadică, caracterizată de nevi faciali particulari, tumori retiniene (facoame), noduli cerebrali calcificați vizibili radiologic, convulsii, deteriorare mintală. Mișcări atetozice au fost raportate cînd nodulii au interesat ganglionii bazali (Bielschowsky, 1919).

Coreoatetoză cronică psihotică. Dincmen (1966) a descris simptome mintale și în special demență, apărând în a doua decadă, mai ales la femei. După aproximativ 10 ani de evoluție, când dezintegrarea psihică este aproape completă, apar ușoare mișcări coreice și atetozice.

Demența presenilă Pick. Procesele abiotrofice nu sînt limitate numai la cortex și, uneori, cuprind și ganglionii bazali (Akelaitis, 1944). Mișcările atetozice sînt însă dominate de tulburările de vorbire și demența progresivă.

Ataxia telangiectazică. Ataxia afectează în special mersul și telangiectazia conjunctivele, urechile și pleoapele. Se asociază mișcări coreo-atetozice, tremor intențional, disartrie, nistagmus, reflexe diminuate, pete cafenii pe piele. Au fost raportate tirozinurie și agammaglobulinemie, ce explică repetatele infecții (McKusick și Cross, 1966), care produc moartea înainte de 10—12 ani. Este deseori familială. Au fost descrise leziuni în cortexul cerebelos, substanța albă și nucleul dințat, distrugerea celulelor piramidale în cortexul frontal și a celor pigmentare în substanța *nigra*. Mișcările coreo-atetozice s-ar explica prin interesarea impulsurilor cerebelo-fugale.

Coreoatetoză paroxistică (vezi „Sindroame coreice“).

Considerații fiziopatologice. În prezent mecanismul fiziopatologic al mișcărilor atetozice nu este elucidat, exprimîndu-se în decursul anilor puncte de vedere diferite și uneori contradictorii.

Pe baza unor experimente neurochirurgicale s-a susținut că mecanismul responsabil pentru producerea atetoziei este localizat în girusul precentral, ariile 4 și 6, de unde pornesc eferențe piramidale (cortico-spinale) și parapiramidale (cu sinapse supramedulare). Atetoză dispăre după ablația acestor arii corticale, lezarea capsulei interne sau secționarea cordoanelor anterioare medulare. De la scoarța motorie pleacă impulsuri inhibitorii la caudat și talamus și de aici înapoi la scoarța precentrală, iar întreruperea acestor căi eliberează cortexul precentral, dînd naștere unei activități motorii anormale și excesive (Bucy și Case, 1937). De obicei leziunea se găsește în nucleii de la bază. Leziuni ale striatului, ale nucleului ventro-lateral talamic sau ale conexiunilor lor dau atetoză. De asemenea s-a susținut (C. și O. Vogt, 1920) că în mod normal putamenul și caudatul exercită o acțiune inhibitoare asupra palidului, care ar fi centrul de coordonare al mișcărilor expresive și reactive. Lezarea putamenului și a caudatului suprimă această acțiune inhibitoare, excitanți exteriori de mică intensitate putînd declanșa mișcări atetozice. Leziuni circumscrise în caudat (Spatz, 1927) sau putamen (Stek, 1921) au putut provoca hemiatetoză controlaterală, iar Spiegel a demonstrat reducerea activității electrice în caudatul opus într-un caz de hemiplegie și atetoză postaccident vascular cerebral. Denny—Brown (1962), bazîndu-se pe leziunile constatate în putamen, consideră acest nucleu centrul de convergență al fibrelor cortico-striate. Leziunea putamenală ar elibera reacțiile de apucare și evitare tonică (prima prin lezarea fibrelor fronto-striate, secunda prin lezarea fibrelor parieto-striate). Dominanța uneia sau a celeilalte reacții ar induce o anumită postură, instabilitatea din atetoză fiind rezultatul conflictului dintre aceste reacții antagoniste. Pornind de la leziunile palidale din unele sindroame atetozice (*status dismyelinisatus*, atrofia palidă progresivă), Hassler (1953) și

Mettler (1962) susține dereglarea impulsurilor palidale către partea orală a nucleului ventral talamic și, consecutiv, spre ariile premotorii corticale. Perturbarea impulsurilor palido-talamo-corticale ar provoca descărcări neconcordanțe și neregulate în ariile premotorii, ducând la apariția mișcărilor involuntare. Leziunile stereotaxice în palid și nucleul ventral oral talamic ar suprima aceste impulsuri, restabilind modelul normal de activitate a ariilor premotorii. Mișcările pseudoatetozice din afecțiunile medulare, cu afectarea sensibilității proprioceptive (tabes, scleroză combinată), explicate printr-o deficiență a fixării posturale, au atras atenția asupra tulburării impulsurilor aferente. În rare cazuri de atetoză a fost descrisă lezarea sistemului nucleu dințat — *brachium conjunctivum*, concomitent cu leziuni ale talamusului, palidului și corpului Luys (Herz, 1911; Van Bogaert și colab., 1951). Leziunile pe calea cerebelo-rubro-talamică ar perturba impulsurile corticopete și ar induce mișcările involuntare (Von Monakov, 1905). Distrugerea stereotaxică a nucleului ventro-lateral talamic ar proteja cortexul motor de impulsurile anormale centripete și face să dispară mișcările involuntare.

Diagnostic diferențial. *Miocloniile* sînt rapide, scurte, fulgerătoare și afectează grupe musculare, mușchi în întregime sau parțial, antrenînd sau nu deplasări de segmente.

Hemibalismul este amplu, violent și afectează musculatura axială și proximală a membrilor.

Distonia cuprinde preferențial mușchii axiali și ai rădăcinilor membrilor, realizînd contracții lente, dar puternice și susținute. **Mișcările coreice** sînt rapide, variate, continue și mai puțin confluențe. Sînt însă singurele care pot pune probleme reale de diagnostic, atunci cînd sînt discrete. Diagnosticul diferențial între diferitele afecțiuni în care apare atetoză se face după simptomatologia neurologică asociată, debut și evoluție.

Tratament. Tratamentul sindroamelor atetozice rămîne o problemă prin diversitatea etiologică și multitudinea leziunilor anatomice. Implicit bolnavul este multiplu handicapat, perturbarea motorie asociindu-se cu tulburări vizuale, auditive, sensitive, de limbaj, intelectuale, de personalitate sau crize convulsive.

Tratamentul medical rămîne simptomatic. Reducerea anxietății și stării de tensiune ce agravează mișcările este importantă. În acest sens au fost utilizate Meprobatul (1,2—1,6 g/zi), clordiazepoxidul (Napoton — 20—40 mg/zi), Diazepamul (10—40 mg/zi). Acțiunea lor este limitată de efectele secundare asupra stării de vigilență și bradipisie. Din contră, Fenobarbitalul, utilizat în cure lungi, cînd se asociază crize convulsive, poate agrava activitatea motorie involuntară și iritabilitatea. Rezerpina (Hiposerpil), pînă la 5 mg/zi, a dat rezultate bune uneori, dar dozele eficiente au dezavantajul de a produce somnolență. Swash (1972) (cit. de Rondot și Ribadeau-Dumas, 1975), a propus utilizarea tetrabenazinei (Nitoman), 25—200 mg/zi. Clorpromazina (100—500 mg/zi) ameliorează mișcările involuntare și anxietatea, dar reduce vigilitatea și favorizează apariția crizelor comițiale. Asocierea Diazepamului previne producerea crizelor convulsive. Preparatele curarizante reduc tonusul muscular, dar au dezavantajul acțiunii paralitice asupra musculaturii scheletice și al administrării intramusculare. Hipertonie

poate fi combătută mai comod prin utilizarea trihexifenidilului (Romparkin), 4—8 mg/zi. Deși nici un considerent teoretic nu indică folosirea levodopei, rezultate bune în unele cazuri au fost comunicate de Rosenthal (1972) (cit. de Rondot și Ribadeau Dumas, 1975), cu doze de 3—4 g zilnic. Mișcările involuntare apărute în cadrul degenerescenței hepatolenticulare răspund bine la 1—2 g penicilamină/zi.

Tratamentul chirurgical. Ineficacitatea terapiei medicale a determinat căutarea unor soluții chirurgicale. Au fost utilizate rezecțiile corticale ale ariei 8 (Bucy, 1937), tractotomiile piramidale (Putnam, 1942; Meyers, 1956), cu rezultate variabile. Chirurgia stereotaxică a deschis noi perspective terapeutice. Zonele-țintă sînt palidul și ansa lenticulară (Spiegel și Wycis, 1950), nucleul ventro-lateral talamic (Cooper și Bravo, 1958 b) și cîmpurile Forel H₁ și H₂ (Spiegel și colab., 1963). Campotomia H₁—H₂ pare cea mai indicată. Rezultatele tratamentului chirurgical sînt modeste și bolnavul trebuie avizat că, dacă hiperkinezia și hipertonia extrapiramidală pot fi ameliorate, simptomele asociate (ataxia, spasticitatea etc.) rămîn neinfluențate. Transplante tendinoase, cu scopul de a facilita gesturile foarte utile, au fost recomandate (Rondot și Ribadeau-Dumas, 1975).

Reeducarea funcțională. Prin metode adecvate, permite ameliorarea selectivității gestului și o mai bună încadrare a bolnavului în mediu, mai ales atunci cînd capacitatea intelectuală este normală. Se va asocia atît tratamentul medical, cît și celui chirurgical.

5.8.5. HEMIBALISMUL

Balismul este o mișcare involuntară caracterizată de o activitate continuă, violentă și necoordonată a musculaturii axiale și proximale a membrelor. Denumirea de hemibalism este general acceptată, deoarece mișcările sînt de obicei limitate la o parte a corpului.

Istoric. Termenul de „hemibalism” a fost creat de Kussmaul (1885) și subliniază asemănarea diskineziei cu mișcarea de aruncare, iar Greindenbergh (1886) și Touche (1901) (cit. de Delay și colab., 1960) au sugerat rolul afectării corpului Luys. Jakob (1923) și Lhermitte (1928) propun denumirea de „sindrom de corp Luys”, deși alte structuri cerebrale pot fi de asemenea lezate. În fapt, termenul de balism se referă numai la o manifestare clinică și nu conține implicații peremptorii topologice, etiologice sau patologice (Meyers, 1968).

Etiologie. Cauza cea mai frecventă este o mică hemoragie bine circumscriasă sau un discret focar de ramolism produs de tromboza aterosclerotică și embolică a vaselor cerebrale, deseori artera carotidiană anterioară (Lea-Plaza, 1945). Diabetul zaharat se asociază deseori aterosclerozei și concurează la producerea leziunilor vasculare. Alți agenți etiopatogenici pot fi: tuberculomul, goma luetică, abcesele piogene metastatice, metastazele cerebrale, traumatismele craniene, encefalita, mai rar scleroza multiplă și alte procese demielinizante sau degenerative. Varietatea factorilor etiologici susține ideea că nu natura lor determină manifestările clinice și că ei acționează prin dereglarea unui mecanism neurofiziologic complex.

Anatomie patologică. În marea majoritate a cazurilor, hemibalismul este rezultatul distrugerii nucleului subtalamic controlateral. Jakob (1923), bazat pe un studiu anatomoclinic aprofundat și extins, arată că nucleul subtalamic este afectat deseori concomitent cu interesarea altor structuri cerebrale. Cazuri atent analizate cu leziuni strict limitate la corpul Luys au fost raportate de Matzdorff (1927), Thurel și Grenier (1947). De asemenea, s-au descris situații inverse în care nucleul subtalamic a fost găsit îndemn la necropsie, deși hemibalismul era bine exprimat clinic. După Moersch și Kernohan (1939), Papez și colab. (1942), în aceste eventualități sînt lezate fibrele eferente sau aferente ale corpului Luys. Cazuri certe de distrugere a conexiunilor eferente (Martin, 1928) și aferente (Kelman, 1945) vin în sprijinul acestei teze. Uneori, nucleul subtalamic fiind intact, au fost observate leziuni în putamen și caudat (Fagnito, 1926), palid și putamen (Meyers, 1950), globul palid (Garcin, 1956), nucleul ventro-lateral talamic (Nikitin, 1931 — cit. de Von Santha, 1932) și girusul postcentral (Wilson, 1929).

Considerații fiziopatologice (vezi „Fiziopatologia afecțiunilor extrapiramidale“).

Simptomatologie. Hemibalismul este o diskinezie rară ce apare de regulă la vîrstnici, deși a fost descris și la copii (Bonhoeffer, 1930; Talairach și colab., 1950) sau adolescenți (Bianchi, 1909). Afectează ambele sexe.

Debutază brusc, cu mișcări involuntare mai mult sau mai puțin extinse, viguroase, rapide, nemodulate, continue și fără sens, cuprînd membrele, fața și, de o manieră discretă, trunchiul. Încep de obicei la membrul superior, se întind în cîteva ore la membrul inferior și ating intensitatea maximă. În foarte rare cazuri, apariția este lentă. Se caracterizează nu numai prin intensitatea și amplitudinea extraordinară a mișcărilor anormale, ci și prin alte trăsături particulare: tendința la torziune, la rotire internă a membrilor, netă predominanță proximală și stereotipie. În aproximativ 2/3 din cazuri afectează fața, trunchiul și membrele de o parte, motiv pentru care termenul de hemibalism s-a generalizat. Uneori, însă, mișcările involuntare se pot limita la un singur membru (monobalism) sau la membrul superior și inferior homolateral, respectînd fața (bibalism). Aceste variante regionale se explică prin somatotopia subtalamică. Balismul bilateral (parabalism) produs probabil prin leziuni bilaterale este o raritate clinică (Juba, 1957). Mișcările sînt diminuate de relaxarea psihică, repausul fizic și, numai parțial și pentru foarte scurtă vreme, de efortul voluntar. Bolnavul își atenuează agitația membrilor afectate, blocîndu-le sub corp sau cu ajutorul membrilor sănătoase. Dispar în timpul somnului. Mișcările voluntare sînt parazitare și aproape compromise. Tonusul muscular este scăzut și reflexele osteotendinoase, mai diminuate. Hiperreflexia, spasticitatea, clonusul și semnul Babinski de regulă nu sînt asociate. Apariția unei hemiplegii face să dispară hiperkinezia. Coexistă uneori stare de confuzie, tulburări vegetative (edem, roșeață, hipersudorație), disfazie, sindrom Claude Bernard-Horner opus, rar sindrom talamic sau foarte discretă hemipareză.

Electromiograma demonstrează inervația simultană a agoniștilor și antagoniștilor.

Evoluție. Majoritatea bolnavilor decedează în câteva zile sau câteva luni prin insuficiență cardiacă, bronhopneumonie sau alte afecțiuni inter-curente. Mișcările balistice pot ceda spontan în câteva săptămâni prin dispariția edemului și eventuala restaurare a circulației cerebrale. Alteori, pot persista câțiva ani, intensitatea diminuînd considerabil. Uneori, dispariția este provocată de instalarea unui ictus hemiplegic trombotic sau hemoragic.

Diagnostic diferențial. *Mioclonia* este foarte rapidă, fulgerătoare și intermitentă.

Atetoza și *distonia* sînt mai lente, realizează posturi anormale susținute și se însoțesc de hipertonie sau spasmus mobilis.

Mișcările coreice sînt uneori mai greu de diferențiat. Totuși sînt simple, fragmentare, intermitente, cu pauze lungi și afectează predominant extremitățile membrelor. În opoziție, balismul este continuu, cu pauze scurte, predomină proximal, mișcările sînt complexe, combinate și tind să conflueze. Uneori, însă, mișcările coreice pot coexista cu cele balistice.

Tratament. *Tratamentul medical.* Deoarece majoritatea bolnavilor sînt vîrstnici, debilitați, cu afecțiuni asociate (diabet, arterioscleroză, hipertensiune arterială, boli cardiace sau renale), tratamentul general, o bună nutriție și igienă sînt esențiale. Se va căuta să se prevină rănile autoprovocate de mișcările involuntare (perne în jurul trunchiului și articulațiilor, permiterea unui însoțitor). Sedative și hipnotice ca Diazepam, barbiturice, în doze suficiente pentru a provoca somnolență, pot reduce mișcările anormale. Clorpromazina (Clordelazin), în doze pînă la 300 mg/zi, a dat rezultate favorabile. Efecte similare au fost raportate cu Haloperidol, 2 mg/zi (Gilbert, 1975). Ambele droguri acționează prin blocarea receptorilor dopaminergici, reducînd efectele dopaminei endogene. Pearce (1972) (cit. de Gilbert, 1975) a recomandat ca util tratamentul cu tetrabenazină (Nitoman), 25—200 mg/zi. Terapia medicală va fi încercată câteva săptămîni pînă la 3—4 luni, după care în cazurile grave se va apela la soluții chirurgicale.

Tratamentul chirurgical. Rezecția cortexului motor (Bucy, 1939) (cit. de Meyers, 1968), separarea cortexului motor de cel premotor prin secționarea fibrelor „în U” (Meyers, 1950), pedunculotomia mezencefalică (Walker, 1949), cordotomia ventro-laterală la nivel cervical superior (Brown, 1954) au fost înlocuite cu tehnicile stereotaxice. A fost recomandată plasarea leziunilor în globul palid medial și ansa lenticulară (David și colab., 1952), substanța *nigra* (Spiegel și Wycis, 1952), globul palid medial, porțiunea învecinată capsulei interne și substanța *nigra* (Andy, 1962), nucleul ventro-lateral talamic, cu implicarea eventuală a capsulei interne adiacente (Martin și McCall, 1959). Datorită numărului mic de cazuri, este dificil a se exprima o preferință în favoarea unei anumite tehnici stereotaxice.

5.9. MANIFESTĂRI EXTRAPIRAMIDALE ÎN DIVERSE BOLI NEUROLOGICE

R. BULANDRA

Simptomele extrapiramidale se pot întâlni în numeroase boli neurologice, fiind asociate altor simptome, împreună cu care formează tablouri anatomoclinice mai mult sau mai puțin caracteristice.

Uneori, atingerea extrapiramidală rămâne fără expresie clinică, limitată la alterări degenerative microscopice, iar alteori, dimpotrivă, ea se manifestă pe primul plan al simptomatologiei.

Redăm, aici, o clasificare aproximativă, bazată pe împărțirea în cauze etiologice clasice, infecțioase, toxice, vasculare, metabolice, degenerative, tumorale (tabelul 5—VIII).

TABELUL XXII

Boli cu manifestări extrapiramidale

1. Infecții

- bacteriene (abces, meningită, encefalită)
- virale:
 - encefalita epidemică
 - encefalita urliană
 - panencefalita sclerozantă subacută
 - boala Creutzfeldt-Jakob
- parazitare:
 - spirochetoză
 - schistosomiază

2. Intoxicații

- gaze (oxid de carbon)
- metale (mangan, arsenic, plumb)
- droguri (cianuri, sulfuri, benzol)

3. Boli cerebro-vasculare: tromboză; embolie; hemoragie

4. Tulburări metabolice

- hipoxie
- hipoglicemie
- tulburări în metabolismul lipidic (ex.: idiopia amaurotică Tay-Sachs)
- oligofrenia fenilpiruvică
- encefalopatia hepatică
- encefalomielita necrozantă subacută a copilăriei
- icterul nuclear
- toxemia gravidică

5. Boli degenerative

- boala Hallervorden-Spatz
- calcifierea strio-palido-dentată (boala Fahr)
- degenerarea strio-nigrală
- demențele arteriopatice
- degenerescențele cerebeloase și spinocerebeloase (ex.: atrofia olivo-ponto-cerebeloasă)
- SLA asociată cu Parkinson (boala Insulei Guam)
- hipotensiunea ortostatică idiopatică (Shy Drager)
- boala Pelizaeus-Merzbacher
- paralizia supranucleară (sindromul Steele-Richardson-Olszewski)

6. Tumori cerebrale

- primare
- secundare (metastaze).

Dintre toate bolile care au în simptomatologia lor simptome extrapiramidale, ne vom opri doar la câteva, care ni se par mai frecvente și

mai importante, datorită progresului realizat în cunoașterea lor, ca urmare a unor cercetări recente.

Vom descrie astfel panencefalita sclerozantă subacută și boala Creutzfeldt-Jakob dintre bolile infecțioase, din categoria tulburărilor metabolice vom aminti encefalopatia hepatică și encefalomielita necrozantă subacută a copilăriei, iar ca afecțiuni degenerative (posibil și metabolice), vom prezenta boala Hallervorden-Spatz și calcifierea strio-palido-dentată (boala Fahr).

5.9.1. BOLI INFECȚIOASE

R. BULANDRA și I. CINCA

5.9.1.1. PANENCEFALITA SCLEROZANTĂ SUBACUTĂ (PESS)

Panencefalita sclerozantă subacută (PESS) a făcut obiectul a numeroase lucrări datorită interesului trezit de aspectele ultrastructurale, imunologice, virale, de achiziție mai recentă, dar și de modificările electroencefalografice mai demult observate.

Encefalita cu incluzii (Dawson) a fost descrisă în 1933 ca o boală predominant corticală, neuronală, provocată de o infecție cu *Herpes simplex*. În 1945, van Bogaert a subliniat atingerea importantă a substanței albe și a denumit boala „leucoencefalită sclerozantă acută”. Pette și Döring (1939) au creat termenul de panencefalită sclerozantă subacută.

Aceste denumiri nu se aplică unor entități diferite, ci după cum remarcă van Bogaert, encefalita cu incluzii Dawson, leucoencefalita sclerozantă subacută și panencefalita Pette-Döring sînt forme ale aceleiași boli. În tot cazul, ele apar atît de înrudite, încît ar putea fi chiar sinonime.

În 1969, Horta-Barbosa și colab. izolează din creierul unor cazuri de PESS un virus foarte asemănător virusului rujeolic, astfel că în lumina ultimelor teorii patogenice boala ar reprezenta o encefalită rujeolică lentă, încadrată în grupul infecțiilor virotice lente.

Simptomatologie. Boala apare la copii sau la adultul tînăr, între 2 și 20 de ani, de obicei între 4 și 14 ani.

Simptomele sînt similare acelorora din bolile cerebrale degenerative sau din encefalitele virotice, dar evoluția lor, în genere rapidă, poate fi clasificată în mai multe stadii sau perioade importante pentru diagnostic și terapie.

În mod clasic se descriu 3 perioade sau stadii.

Stadiul I. Perioada inițială cuprinde (a) simptome psihice și (b) motorii, care evoluează într-un interval de la 1 la 4 luni de zile.

a) *Tulburările psihice* sînt reprezentate de:

- modificări de afectivitate și de caracter;
- alterări intelectuale.

Modificările de afectivitate și de caracter apar în general la începutul bolii la majoritatea bolnavilor.

De obicei se observă fenomene de iritabilitate crescută, nervozitate, irascibilitate, tendințe agresive.

Mult mai rar apar fenomene de depresiune nevrotică sau autism de coloratură schizofrenică.

După Hassaerts van Geertruyden (1958), comportamentul copilului se modifică: în mod brusc el devine hiperemotiv, hipersensibil, prezentând o labilitate afectivă; randamentul lui școlar scade ca urmare a instabilității psihomotorii, a tulburărilor de atenție și de concentrare.

Tulburările intelectuale se manifestă în general după instalarea modificărilor afective. Ele constau din aprosexie, amnezia faptelor recente, pierderea autocriticii și a inițiativei, stări subconfuzionale, cu astenie intensă și indiferență relativă față de tulburările prezente.

b) *Simptomele motorii* apar în urma alterărilor psihice; ele sînt reprezentate de secuse mioclonice periodice provocînd deplasări ale membrilor, mai ales ale membrilor superioare, cu flexiuni ale trunchiului în sens anterior și posterior, dar mai ales lateral, cu o frecvență de 3—5/min. conducînd uneori, prin amiotonia asociată, la căderi neașteptate.

Descărcările mioclonice pot apărea ca secuse scurte ale degetelor mîinii, piciorului, ale unui segment de membru, ale unei regiuni a feței, sau a mai multor teritorii musculare, ori a mai multor membre.

Uneori, ele îmbracă forma unor mari mișcări balistice sau coreo-atetozice. Caracterul cel mai izbitor, aproape patognomonic, al miocloniilor este repetarea lor periodică, la un interval destul de regulat, de cîteva zeci de secunde de exemplu.

Formele în care predomină hiperkineziile au fost încadrate de Uzunoff (1957) în „encefalita hiperkinetică”.

În unele cazuri rare, boala începe prin halucinații vizuale, olfactive sau cenestezice, printr-o stare infecțioasă ori printr-o criză de epilepsie majoră. Aceasta din urmă apare însă, de obicei, în perioada evolutivă următoare.

Stadiul II. A doua perioadă sau perioada de stare durează mai multe săptămîni ori luni și se caracterizează prin asocierea demență + epilepsie + mioclonii.

Tulburările de conștiință se manifestă prin absențe ori stări de obnubilare momentane, în cursul cărora copilul este incapabil să facă un efort sau să răspundă corect unor întrebări chiar simple. Aceste variații ale nivelului de conștiință dau bolnavului un aspect absent, apatic și creează o impresie de diminuare intelectuală, mult mai accentuată decît nivelul real.

Totuși, examenul facultăților mintale evidențiază o stare demențială evolutivă, în genere avansată, cu o sărăcire a judecății și a înțelegerii, cu o scădere a randamentului psihomotor. Tulburările fazice devin destul de intense pentru a împiedica folosirea testelor psihometrice.

Ca în orice demență, sînt atinse mai întîi funcțiile specifice de achiziție mai recentă, ca lexia, grafia și calculul. La început bolnavul face greșeli din cauza inatenției, iar ulterior suferă însăși structurarea cuvîntului. Apare, de asemenea, disociația automatico-voluntară; în grafie, de exemplu, persistă doar facultatea de copiere, scrisul spontan dispare.

Se adaugă tulburări praxice, alterări gnozice, elementul afazo-apraxo-agnozie fiind constant și în general destul de precoce.

Miocloniile sînt în faza a doua mai importante, mai numeroase decît în prima. Se pot observa descărcări tonice, care interesează mușchii membrilor, ochilor, axului corporal. În forma lor completă determină o

rigiditate în opistotonus, cu devierea ochilor și capului, amintind crizele cerebeloase. Aceste fenomene periodice pregătesc terenul pentru instalarea viitoare a unei hipertonii permanente.

Crizele epileptice apar sub formă focală ori generalizată, fiind favorizate de perioada unui puseu acut sau de o hipertermie.

În stadiul II, traseul EEG devine caracteristic în cazurile în care miocloniile și diminuarea funcțiilor cerebrale superioare domină tabloul clinic.

Stadiul III constituie perioada severă, terminală, cu o demență profundă, hipertonie de decerebrare sau decorticare, paralizie bulbară progresivă, hipertermie, mișcări coreo-atetozice.

În acest stadiu, orice activitate psihică a dispărut. Bolnavul nu are nici o manifestare spontană, dar păstrează încă un anumit grad de conștiință. Poate să reacționeze la auzul numelui său sau lasă, uneori, impresia că recunoaște pe un membru al familiei.

Activitatea voluntară nu mai este posibilă. Bolnavul trebuie să fie hrănit și îmbrăcat.

Hipertonia reprezintă simptomul fundamental. La început, frecvent unilaterală, hipertonia este plastică, fără caracter piramidal. L. van Bogaert (1962), Lhermitte (1951) insistă asupra rarității simptomelor piramidale, care se pot totuși observa uneori. Hipertonia imobilizează bolnavul într-o atitudine caracteristică: membrele inferioare în extensie, picioarele în *varus equinus*, membrele superioare în flexie, adducție și semipronație. Dar și alte atitudini sînt posibile, de exemplu cu toate membrele în semiflexiune. Hipertonia ar fi mai frecvent de tip decortecat, ceea ce cadrează cu importanța și difuziunea leziunilor subcorticale.

În acest stadiu examenul neurologic arată: o motricitate spontană nulă sau redusă, o hipertonie adeseori bilaterală, plastică, în special extrapiramidală; semnul Babinski se poate observa, iar reflexele osteotendinoase apar uneori vii, alteori normale.

Reflexele bulbare (mai ales masticția și deglutiția) persistă pînă aproape de final.

Sensibilitatea pare conservată, cel puțin cea dureroasă. Cîteodată se notează și alte simptome, ca spre exemplu, paralizii nervilor oculari, paralizia facială de tip central ori hemiplegia (Pouyane, 1966).

După cum se vede, cele trei stadii evolutive ale bolii se deosebesc între ele după predominanța unui complex simptomatic în perioada respectivă; astfel, în primul stadiu alterarea psihică și intelectuală domină tabloul clinic; în stadiul II diskineziile se află pe prim-plan, iar în stadiul III rigiditatea și demența rezumă esența manifestărilor clinice.

În perioada a treia, exitusul se produce prin insuficiență cardio-respiratorie, determinată de alterarea controlului nervos central cardio-respirator sau prin infecții intercurrente.

Unii autori descriu și stadiul IV (Jabbour, 1975), care este în realitate dificil de deosebit de stadiul III.

În *stadiul IV*, se constată o stare pur vegetativă, cu mutism, tetrapareză hipertonică, tulburări sfincteriene, țipete și rîs patologic declanșate de zgomote, ocazional mioclonii.

În rezumat, simptomele care traduc interesarea cerebrală difuză și diminuarea funcțiilor mintale apar încă din primele faze. Semnele

motorii și bulbare progresa treptat încă din stadiul II spre stadiul III și IV.

Modificările oftalmologice, prezente în 50% din cazuri, sînt reprezentate de paloare sau atrofie a papilei, edem papilar simulînd o tumoare cerebrală, strabism și o pigmentare caracteristică a maculei.

Evoluție. Evoluția se produce în general în mod uniform subacut, prin puseuri progresive. Fiecare agravare este caracterizată prin tulburări de conștiință, obnubilare și o alterare a stării generale, care durează cîteva zile. După această perioadă, starea de conștiință se ameliorează, dar bolnavul rămîne diminuat, handicapat din punct de vedere psihic și neurologic.

Durata evoluției este de 6 luni pînă la 2 ani, în medie.

S-au descris și forme atipice, la adolescent, cu durată de 3 ani (Macken, 1967) sau observații cu lungi perioade staționare, dar o adevărată remisiune cu ameliorarea netă a simptomelor și cu dispariția unora dintre ele nu a fost confirmată.

Examenle clinice și paraclinice ale altor organe sau viscere nu arată anomalii, deși Kolar (1967) semnalează o hepatomegalie, o splenomegalie, o hiperplazie a timusului.

Examene paraclinice. Examenle paraclinice contribuie la conturarea cadrului nosologic.

Analizele biologice arată că există foarte puține perturbări umorale sanguine; o leucocitoză, o leucopenie, o limfocitoză și eozinofilie pot fi observate.

Viteza de sedimentare este normală sau subnormală.

În electroforeza serului se observă adesea o creștere și fracționare a α_2 -globulinelor, dar fenomenul nu este specific; dimpotrivă, în zona γ -globulinelor apar adesea γ -globuline lente, care nu se găsesc în serul normal.

Lichidul cefalorahidian este normal, dar uneori prezintă o reacție celulară minimă, o creștere a proteinelor; constantă este creșterea γ -globulinelor în LCR, în special a fracțiunii IgG, al cărei aspect oligoclonal este caracteristic.

Imunoelectroforezele standard arată o accentuare a arcului IgG și o absență totală a IgM.

În sînge și în LCR se pot găsi niveluri crescute de anticorpi anti-rujeolici. Titrurile anticorpilor din ser variază între 1 : 64 și 1 : 2 048, iar acele din LCR sînt cuprinse între 1 : 8 și 1 : 64.

Culturile de virus pentru izolarea virusului rujeolos, biopsiile cerebrale folosite în acest scop și pentru studiul ultrastructural sau al anticorpilor fluorescenți constituie complemente deosebit de utile unei analize complete a cazurilor clinice.

Examenul electroencefalografic este caracteristic și, încă de la primele cazuri, Radermecker (1951, 1956) a descris modificări particulare ale traseelor.

Intr-un anumit stadiu al evoluției, în general stadiul II, pe un ritm de bază din ce în ce mai lent și progresiv dezintegrat, apar complexe supravoltate, debutînd prin una sau mai multe unde ascuțite, sincrone în mare cu miocloniile.



Fig. 198 — Panencefalită sclerozantă subacută (P.E.S.S.). Fragmente de trasee EEG prezentînd complexe Radermacker. De remarcă periodicitatea variată a acestor complexe (10—12 c/min, în obs. 1, 3, 4; 4—6 c/min, în obs. 2, 5).

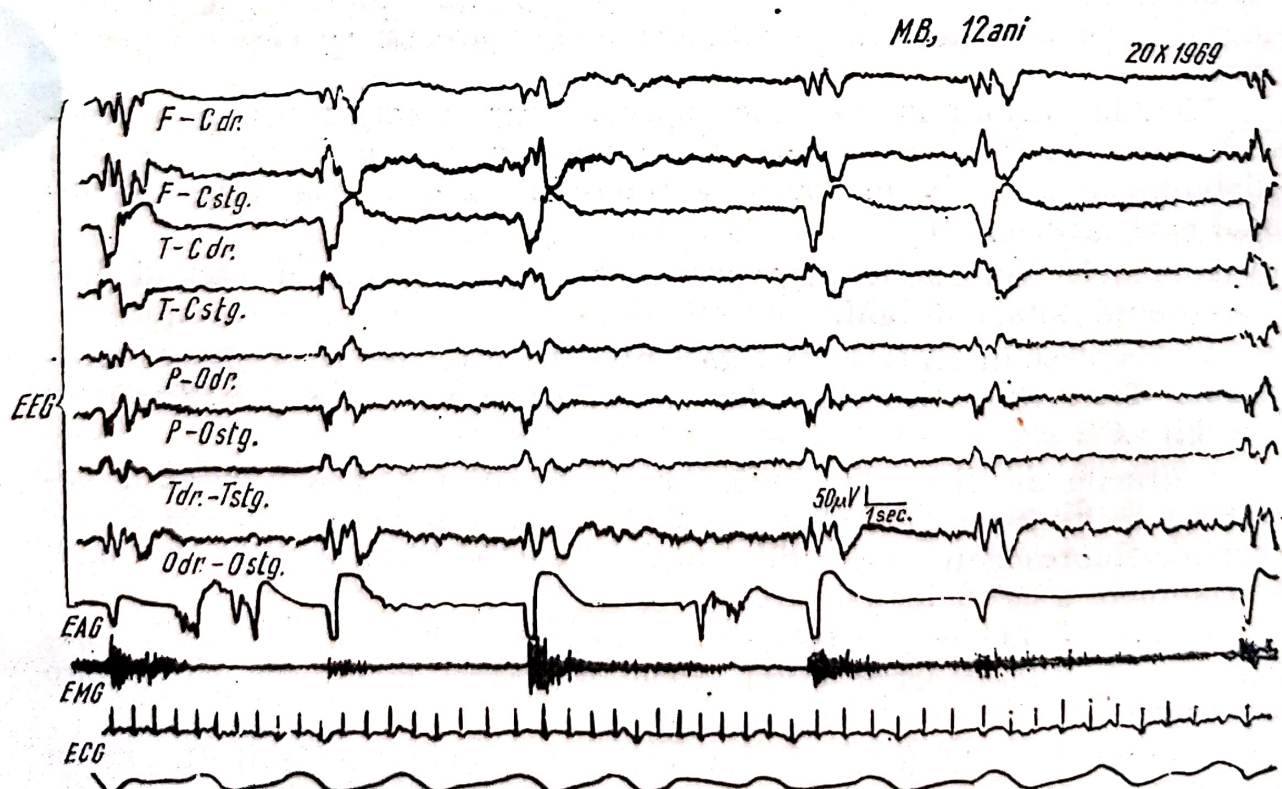


Fig. 199 — Panencefalită sclerozantă subacută. Inregistrare poligrafică. EEG — primele 8 derivații; EAG — actograma; EMG — electromiograma; ECG — electrocardiograma. Se constată apariția complexelor Radermacker însoțite de descărcări mioclonice.

Aceste complexe sînt constituite dintr-o undă în general difazică de 2 la 3/10 sec., cu un voltaj care poate atinge 100—200 microvolți. Unda este urmată de mai multe unde lente de 200 și 400 microvolți, care scad progresiv în amplitudine, sporind totodată în frecvență.

Complexele sînt ritmice, de morfologie foarte asemănătoare pe aceeași derivație, dar diferită de la o derivație la alta; ele sînt sincrone, simetrice pe cele două emisfere, dar au o amplitudine de obicei mai mare în regiunile anterioare decît în cele posterioare ale scalpului (fig. 198).

Complexele se reproduc regulat, 6 la 8, uneori în număr de 4 la 14/min., avînd o durată de 1 la 2 secunde.

Intervalele dintre două complexe paroxistice sînt aproape egale, dar nu sînt constante.

În perioada finală traseul EEG se dezorganizează și complexe tipice devin greu de identificat.

Aspectele EEG ar fi variabile, cu o morfologie diferită, după zile, dar alterîndu-se progresiv și în același ritm cu agravarea clinică.

După Cincă și colab. (1975 a), înregistrările periodice EEG prezintă două aspecte evolutive:

- în formele care încep prin simptome extrapiramidale, traseul EEG prezintă aspectul complexelor paroxistice, periodice, bilaterale și permanente (fig. 199);

- în formele în care fenomenele extrapiramidale nu apar în primele faze, traseul EEG nu are complexe Radermecker, ci în faza inițială manifestă o disritmie lentă, adesea cu focalizare frontală. Autorii observă, de asemenea, o sincronie între descărcările EEG și mioclonii, acestea din urmă putînd preceda cu cîteva zecimi de secundă paroxismele electrice. Valiumul injectabil blochează temporar miocloniile, dar nu modifică descărcările EEG. În cursul somnului lent miocloniile dispar și reapar în timpul somnului paradoxal (PMO) (fig. 200).

Astfel, aspectele EEG descrise, simultaneitatea paroxismelor EEG și EMG, caracterul subcortical al miocloniilor și predominanța leziunilor anatomopatologice la nivel diencefalo-mezencefalic sînt argumente care pledează, după cercetările lui Cincă și colab. (1972 b, 1975 c), pentru o geneză subcorticală simultană a fenomenelor corticale electrice și a descărcărilor musculare, cu punct de pornire în regiunea nespecifică talamo-mezencefalică.

În fazele de debut al bolii, cînd din punct de vedere clinic nu se observă încă manifestări extrapiramidale ritmice, traseul EEG lipsit de complexe paroxistice și caracterizat prin modificări locale, fără caracter bilateral, ritmic și permanent, ar putea fi explicat prin leziuni cortico-subcortice, regăsite sub forma unor alterări histologice mai vechi, predominînd frontal sau occipital.

Diagnosticul pozitiv este de obicei ușor de stabilit, semnele clinice fiind adesea stereotipe, evocatoare. În plus electroencefalograma, prin complexe lente, paroxistice, repetitive, în general bilaterale și sincrone, de frecvență medie, revelează aspecte practic patognomonice, care confirmă diagnosticul.

Particularitățile paroxismelor EEG și relația lor cu descărcările mioclonice sînt elemente importante în contextul bolii.

Puncția lombară evidențiază în lichidul cefalorahidian alterări calitative precoce de tipul hipergammaglobulinorahiei.

Biopsia cerebrală poate completa diagnosticul cazurilor atipice, cum sînt spre exemplu formele pseudotumorale cu edem papilar.

Diagnosticul diferențial nu intră de fapt în discuție decît la începutul bolii, înaintea efectuării examenelor paraclinice.

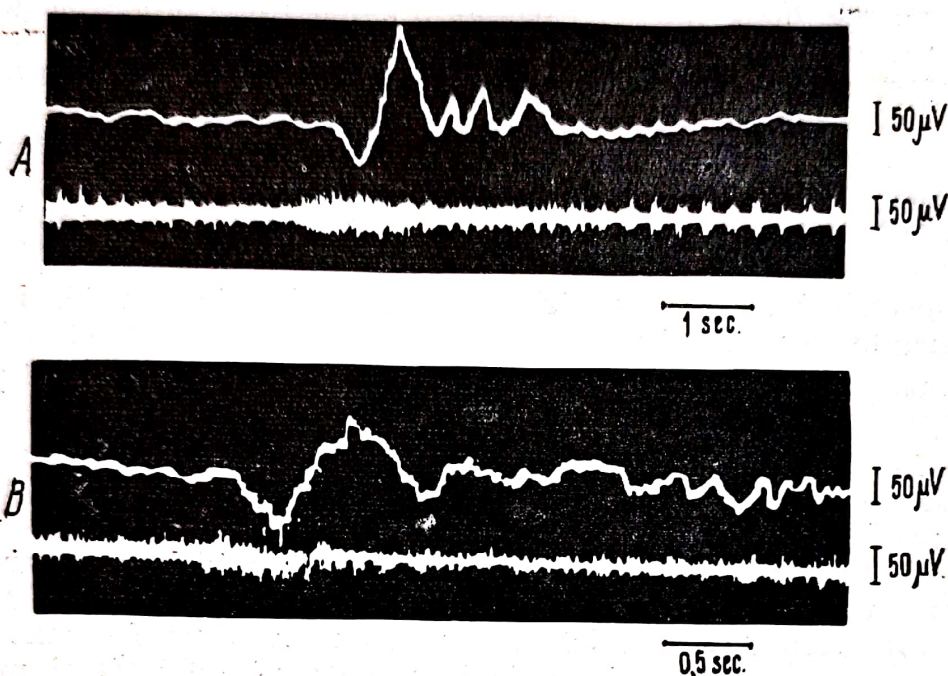


Fig. 200 — Înregistrare simultană cu osciloscop catodic a unui complex EEG paroxistic și a unei descărcări mioclonice.
A — viteză de 20 mm/sec.; B — viteză de 40 mm/sec. Se constată, mai ales în derivația B, că mioclonia precedă cu 30–40 m/sec. apariția complexului EEG.

— Copiii bolnavi ar putea fi luați drept *nevropați, schizofreni, simulanți*, dar EEG permite clarificarea diagnosticului.

— *Boala Schilder* la copilul foarte mic prezintă unele caractere comune din punct de vedere psihic cu PESS, dar hipertonia este mai precoce și are caracter piramidal. În această afecțiune frecvența manifestărilor oculare este mai mare și nu se observă tulburările de conștiință din PESS.

— *Leucodistrofiile familiale*, afecțiuni ale substanței albe, comportă de asemenea o demență progresivă, dar aceasta se caracterizează mai întâi printr-o oprire în evoluția mintală, și apoi prin regresivitatea funcțiilor mintale.

Pe de altă parte, tulburările motorii hemiplegice sînt precoce.

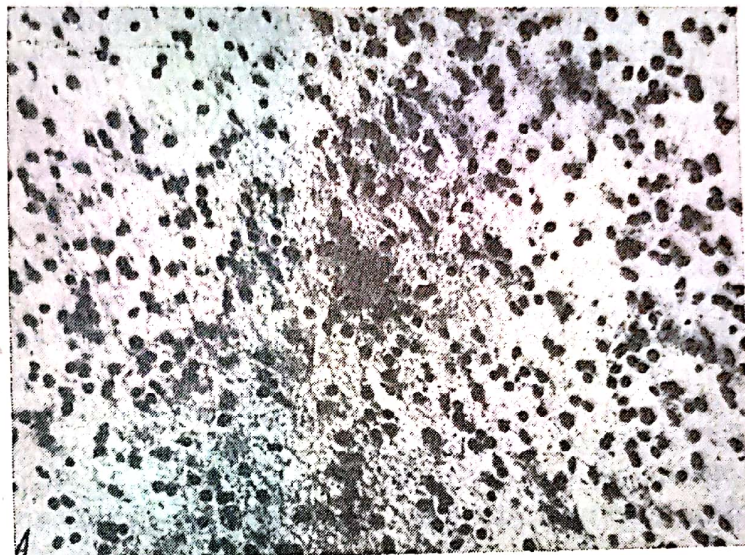
Formele atipice ale PESS sînt uneori mai greu de diagnosticat.

Astfel, forma schizofrenică poate prezenta semnele caracteristice schizofreniei: sărăcire a gândirii, stereotipii, limbaj, pentru un moment, la limita incoerenței. Dacă EEG este la început normal, numai modificările ulterioare caracteristice vor preciza diagnosticul.

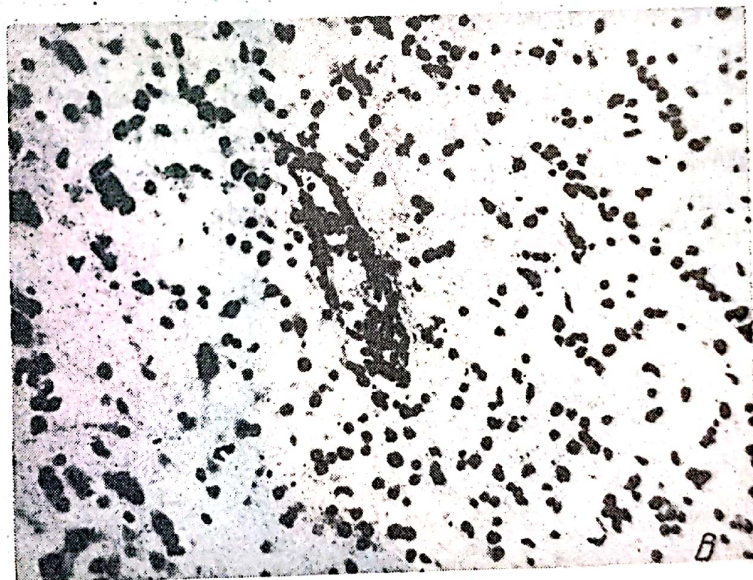
În forma pseudotumorală cu edem papilar lipsesc celelalte manifestări ale hipertensiunii intracraniene tumorale, dar asocierea edemului papilei cu demența și cu epilepsia creează evident suspiciunea de tumoră, pe care numai arteriografia și ventriculografia o pot înlătura.

Fig. 201 — Panencefalită sclerozantă subacută (colorație hematoxilină-eozină).

A — secțiune prin substanța albă a lobului frontal: micronoduli gliali, fără relații cu vasele sanguine ($\times 120$);



B — secțiune prin diencefal; infiltrații gliale și limfoplasmocitare ($\times 240$);



C — secțiune prin meninge: acesta apare îngroșat, cu infiltrații limfoplasmocitare ($\times 120$).



Forma hemiplegică (Pouyanne, 1966) a bolii, tradusă printr-un debut brutal și hemiplegic, nu este descoperită decât cu ajutorul unui traseu EEG tipic pentru PESS.

Anatomie patologică. *Macroscopic*, creierul este normal sau anormal, cu unele circumvoluții retractate sau decolorate. Necroza locală este rară.

Pe secțiune, câteva arii din substanța albă pot apărea granuloase sau cazeoase, mai ales în lobii occipitali. Dar nu se întâmplă întotdeauna astfel. Adeseori, zonele cele mai interesate, în lobii parieto-occipitali și temporali, uneori în girusul precentral, sînt acoperite de un cortex scleros.

Topografia *microscopică* a leziunilor, remarcabil studiate de Osetowska (1959), arată că în general leziunile predomină în regiunile parieto-occipitale, apoi temporale, fiind mult mai discrete în regiunile frontale motorii sau în alte regiuni ale encefalului. Măduva spinării și ganglionii spinali pot fi de asemenea atinși.

Cortexul și formațiunile cenușii subcorticale, în special talamusul, sînt în aceeași măsură sediul leziunilor. Totuși, alterările predomină în substanța albă subcorticală și emisferică, mai ales axială, și în bordurile subcorticale ale circumvoluțiilor. Mai puțin lezate sînt de obicei trunchiul cerebral, măduva, cerebelul.

Aspectul histologic al leziunilor este reprezentat de o infiltrație limfoplasmocitară perivasculară, cu proliferare astrocitară glială în substanța albă și în substanța cenușie.

Leziunea substanței albe se exprimă printr-un proces inflamator subacut limfoplasmocitar, cu glioză difuză localizată și uneori nodulară (fig. 201, A, B, C). Reacția gliofibrilară este adeseori accentuată. Atin-

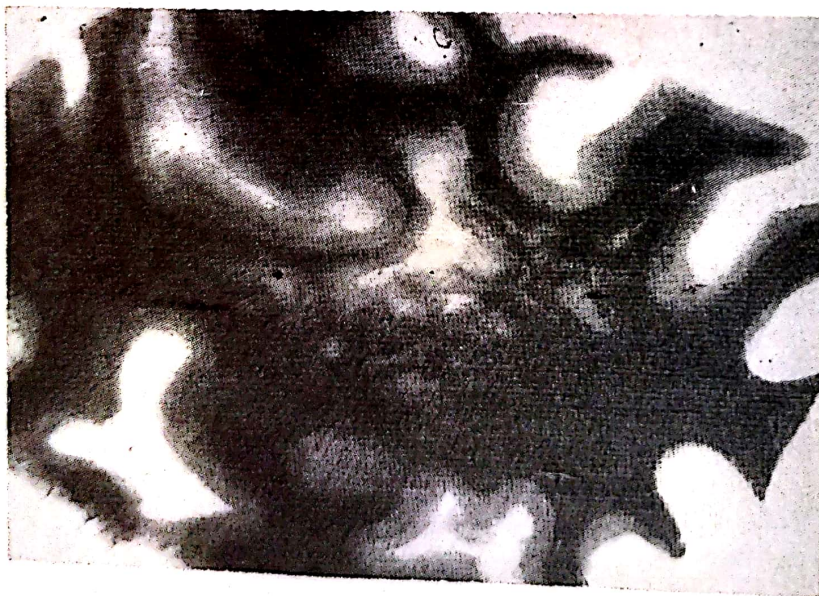


Fig. 202 — Panencefalită sclerozantă subacută (colorație Spielmeyer — lupă): dilatația spațiilor perivasculare cu aspect spongios și de demielinizare perivasculară.

gerea mielinei rămîne de obicei puțin pronunțată și în general localizată. Sînt însă cazuri de excepție, în care leziunea mielinică ajunge pînă la focare de mielonecroză.

Dar chiar în formele cu demielinizare intensă, aceasta este localizată, în timp ce reacția inflamatorie este difuză, cuprinzînd întreaga substanță albă axială (fig. 202).

Intensitatea alterării axonilor este proporțională cu demielinizarea. Se remarcă astfel faptul că reacția inflamatorie este primitivă și ea provoacă, prin edemul tisular asociat, leziuni mielinice și axonale. Scoarța cerebrală este în mod constant lezată; alterările predomină în straturile profunde, ele sînt întotdeauna difuz repartizate și niciodată focale.

Formula histopatologică a atingerii substanței cenușii constă dintr-o reacție inflamatorie vasculoglială difuză, formată dintr-o vascularită și capilarită limfocitară, dar în special plasmocitară, cu o proliferare microglială uneori importantă. Celulele ganglionare nu sînt decît moderat lezate.

Meningele participă la acest proces.

Trebuie subliniat că la nivelul nucleilor cenușii centrali se observă același tip de leziuni, cu o predominanță netă la nivelul talamusului.

Leziunile trunchiului cerebral, ale măduvei spinării sînt mai puțin importante (fig. 203, a, b, c, d). Dar în cazurile lui Cincă și colab. (1975) s-au observat leziuni intense diencefalo-mezencefalice, mai ales în teritoriul talamoperforat, precum și atingeri importante în chiasma optică și în măduva cervicală.

În aceste studii au fost remarcate vîrsta diferită a leziunilor, precum și intensitatea gliozei în substanța albă a lobului frontal. Unele aspecte aminteau îndeaproape tabloul anatomopatologic din scleroza în plăci (Mares și colab., 1973).

În 1933, Dawson a găsit incluzii de tip A în interiorul nucleilor neuronilor, asemănătoare aceloră din encefalitele rujeolice sau herpetice. Aceste incluzii nu sînt specifice encefalitei de tip Dawson, ci ele se întîlnesc și în PESS.

Din punct de vedere anatomopatologic, în cazurile descrise de Dawson predomină incluziile de tip A, iar leziunile sînt limitate la substanța cenușie, pe cînd în observațiile de PESS ale lui Van Bogaert sînt mai evidente leziunile inflamatorii și sclerotice, incluziile fiind mai rare. Dar o diferențiere netă a acestor forme nu apare justificată. Conform unei reguli generale, cazurile cu evoluție mai lentă prezintă, mai ales, demielinizări și scleroză a substanței albe, în timp ce în evoluțiile mai rapide se observă incluzii intranucleare mai numeroase.

Etiopatogenie. Microscopia electronică a permis observarea unor microtubuli virali caracteristici nucleocapsidelor paramixovirusurilor asemănătoare virusului rujeolos și care corespund incluziilor intranucleare de tip A (Bouteille, 1965).

Cercetările virologice se bazează pe demonstrarea acestor incluzii cu particule de mixovirus și pe creșterea titrului anticorpilor antirujeolici în LCR și în ser, pentru a afirma relația dintre rujeolă și PESS.

De asemenea, existența unui antigen specific virusului rujeolic în creierul bolnavilor de PESS; decelat prin microscopie în imunofluorescență (Lennette, 1968; Connolly, 1971), ar pleda pentru originea comună a acestor două boli.

Izolarea virusului rujeolic din creier și ganglionii limfatici (Horta Barbosa și colab., 1969, 1971) confirmă teoria originii rujeolice a PESS. Dar între agentul PESS și virusul rujeolic clasic există deosebiri pri-

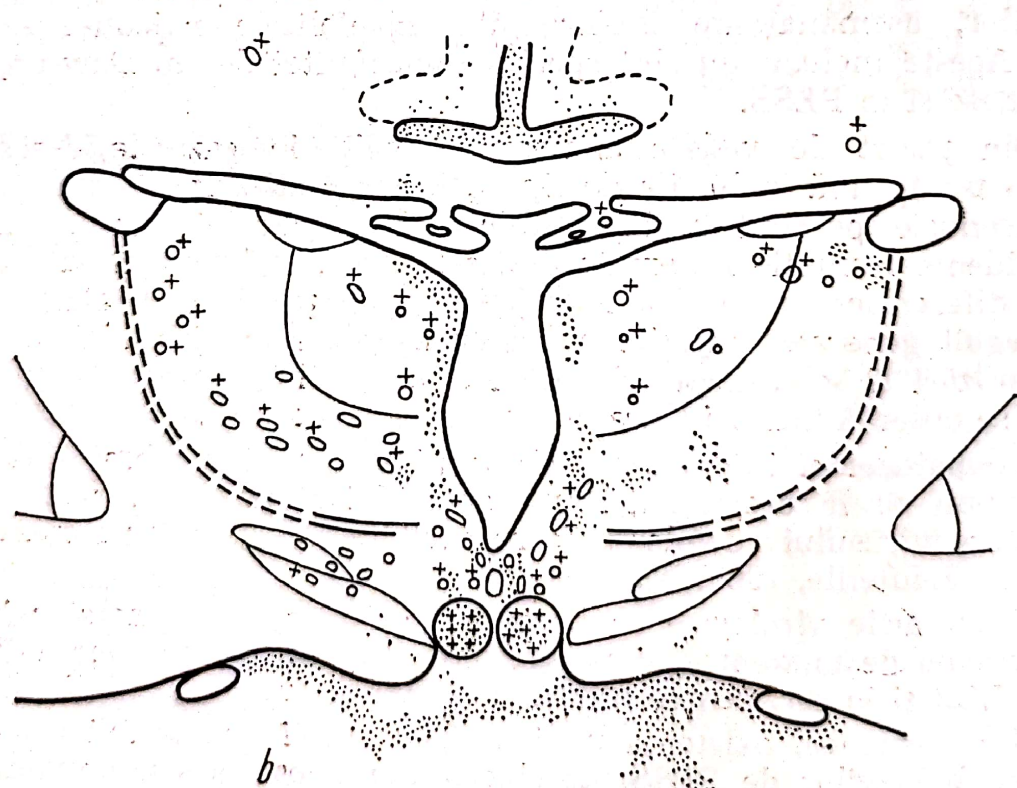
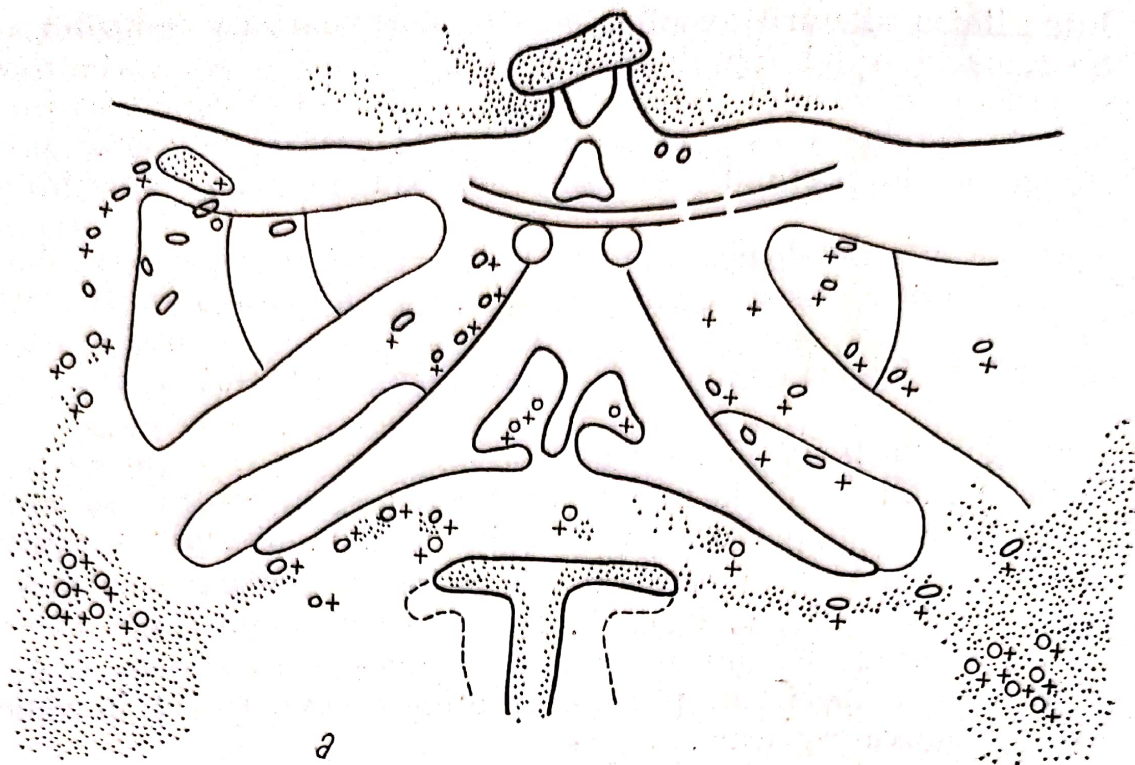
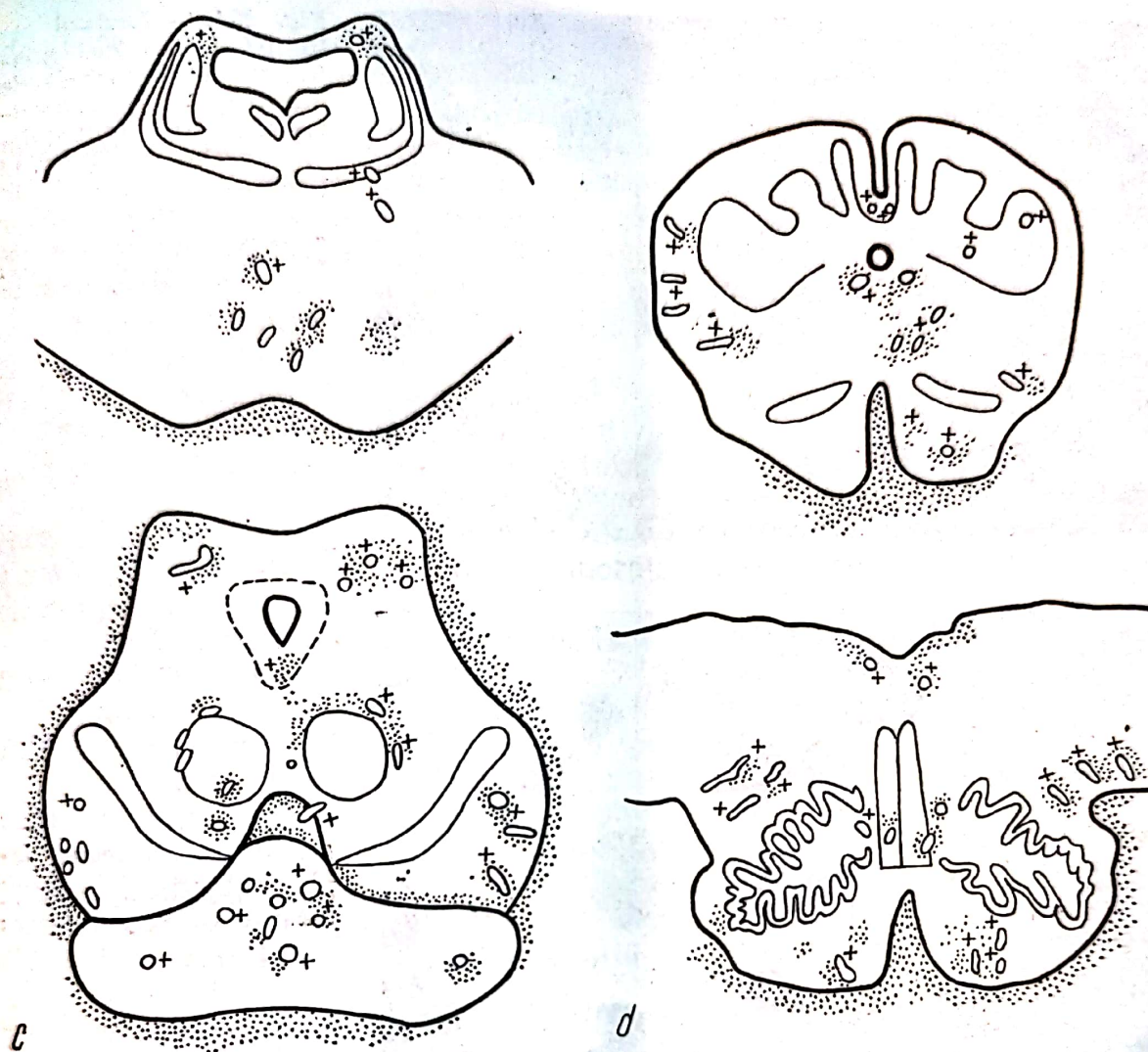


Fig. 203. — Panencefalită sclerozantă subacută. Reprezentare schematică a topografiei leziunilor:
a — la nivelul centrului oval, al regiunii subependimare a ventriculilor laterali, al nucleilor striati, al chiasmei și meningelor bazale; *b* — la nivelul diencefalului, al regiunii subependimare a ventriculului III și al corpurilor mamilari;



c — la nivelul mezencefalului și al protuberanței; d — la nivelul bulbului și al măduvei cervicale; ••••• — leziuni de glioză difuză; O — leziuni vasculare de tipul endotelitei; + — leziuni vasculare severe, mergînd pînă la tromboză.

vind morfologia, viteza de multiplicare, puterea citopatogenă, acțiunea patogenă experimentală.

Virusul din țesutul cerebral al bolnavilor de PESS nu poate fi cultivat prin procedee tradiționale de cultură, chiar atunci cînd structurile „virale” sînt observate prin microscopie electronică. Numai prin procedeul de „co-culturi” sau cultură mixtă a unor celule nervoase amestecate cu celule sensibile la paramixovirusuri, de exemplu celula „HeLa”, se poate ajunge la multiplicarea unui virus foarte apropiat virusului rujeolic (fig. 204, a, b, c).

Acest fenomen al obligativității unei culturi mixte ar pleda pentru un virus incomplet care nu ajunge la maturare în sistemul nervos, ceea ce ar explica lentoarea infecției virale. Este posibil ca perturbări imunitare ale individului să modifice virusul, selectînd un variant incomplet.

Cercetările lui Cernescu și colab. (1972) privind proprietățile unei sușe de PESS, comparativ cu unele tipuri sălbatice atenuate sau neuro-

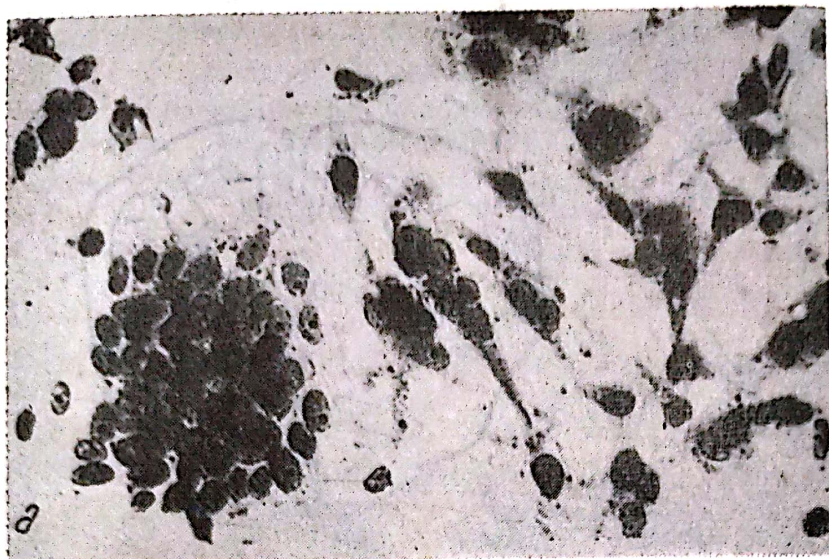
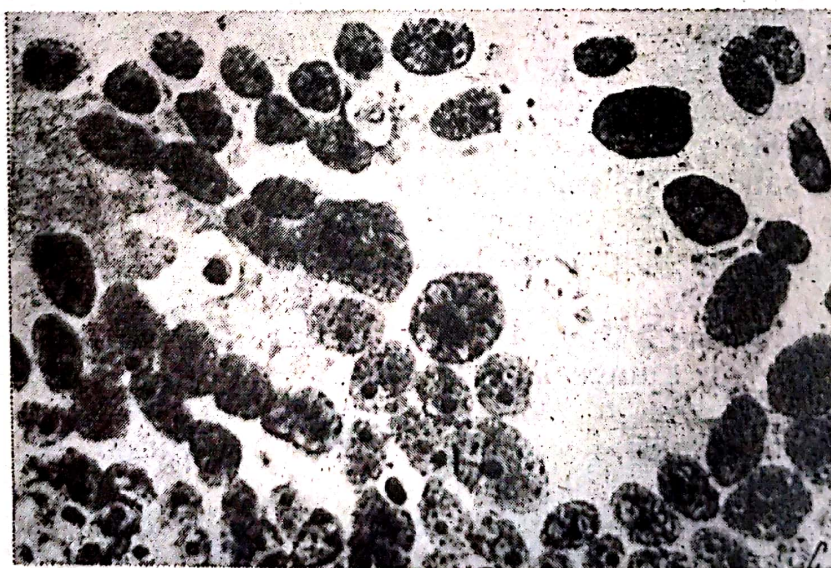


Fig. 204 — Leziuni celulare din culturi mixte de celule cerebrale din P.E.S.S. și celule de rinichi de *Cerchopitecus aethiops* (R₆ C.A.) (colorație hematoxină-eozină):

a — se observă prezența efectului citopatic și formarea de sinciții;



b — efect citopatic cu formarea de sinciții și incluzii intranucleare, caracteristice virusului rujeolos;



c — incluzii intranucleare în majoritatea celulelor sincițiului.

virulente ale virusului rujeolic, au identificat un fenotip neuropatogen în culturile de virus rujeolic.

Diversi autori (Barbanti-Brodano, 1970; Villard, 1972; Oyanagy, 1971) au observat în creierul bolnavilor de PESS, pe lângă particule de mixovirus, și particule de tipul Papova-virus asemănătoare aceloră din leucoencefalopatia progresivă multifocală. Deși aceste constatări sînt excepționale, există posibilitatea unei infecții mixte, care să stimuleze sau să declanșeze procesul patologic.

Sporirea imunoglobulinelor produse în encefal probabil de limfocite și plasmocite ar pleda pentru un proces autoimun histotoxic anormal prin alergii celulare.

Dar reacția de autoimunitate nu mai are în PESS rolul exclusiv care i se atribuia înainte de descoperirea etiologiei rujeolice.

Este de presupus că prezența prelungită a unui virus cu multiplicare lentă într-un țesut poate determina formarea de antigene autoimunitizante. Dar acești autoanticorpi elaborați nu sînt cauza primară a bolii, ci, dimpotrivă, o consecință a ei.

PESS este o infecție cu virus lent, cauzată de un agent ce aparține familiei paramixovirusurilor.

Dintre diferitele mecanisme ce ar putea interveni în patogenia PESS, sînt de reținut următoarele trei ipoteze:

— Reacția imunologică este alterată, anormală față de infecția cu virus rujeolic; hiperimunizarea ar contribui la lezarea sistemului nervos sau, dimpotrivă, o disociere imunitară, cu sporirea anticorpilor circulanți și dispariția reacțiilor de imunitate celulară, ar explica transmiterea bolii la nivelul sistemului nervos după o lungă perioadă latentă, alterările trecînd de la o celulă la alta, pentru a cuprinde gradat toate ariile cerebrale.

Incompetența imunologică postulată poate fi pusă în relație cu o modalitate de reacție neobișnuită a celulei-gazdă. Bolnavii afectați de PESS au avut frecvent o infecție rujeolică înainte de vîrsta de 2 ani, cînd se presupune că ar fi existat o imunitate pasivă defectuoasă.

— A doua ipoteză face apel la modificarea virusului rujeolic, care este deosebit, aparte, incomplet, producînd o infecție de tip lent într-un organism altminteri normal.

— În sfîrșit, se presupune rolul favorizant al infecției mixte, boala fiind cauzată de virusul rujeolic, împreună cu un alt agent infecțios, de exemplu, virusul Papova, deși mecanismul relației dintre virusurile asociate nu este cunoscut.

Epidemiologie. Incidența bolii nu este precizată, dar după cazurile relatate din Belgia, Brazilia, Finlanda și Statele Unite frecvența variază de la 1 caz/100 000 la 1/1 milion de copii din populație; 80% din cazuri provin din mediul rural și toate categoriile socio-economice sînt atinse.

Boala este mai frecventă la băieți, în proporție de 3 la 1.

Observarea în 50% din cazuri a unei infecții rujeolice înaintea vîrstei de 2 ani și în jurul vîrstei de 4 ani în 85% din cazuri este probabil în legătură cu unii factori patogenici (Jabbour, 1972).

Tratament. Nu există nici un tratament eficient în afară de unele medicații simptomatice, utile împotriva manifestărilor convulsive sau a infecțiilor.

Tratamentul cu antibiotice și cortizon nu are nici un efect. Vaccinul rujeolic, γ -globulinele, amantadina, citozinarabinozida, factorul de transfer nu au influențat evoluția bolii.

În unele cazuri s-au obținut remisiuni după timentomie (Kolar și colab., 1967).

În prezent, singura terapie rațională ar fi cea simptomatică antiepileptică — Diazepam, Primidonă (contra miocloniilor și crizelor convulsive) — asociată cu vitaminele B și fizioterapie; infecțiile bacteriene și cele virale recurente, comune, răspund slab la antibiotice și la terapia simptomatică.

5.9.1.2. BOALA CREUTZFELDT-JAKOB

R. BULANDRA

Boala Creutzfeldt-Jakob (CJ), considerată inițial ca o entitate de tip degenerativ, oarecum bine definită clinic și patologic, suscită mereu noi cercetări, care, pe de o parte, tind să limiteze cadrul anatomoclinic dispersat în multiple forme clinice și subdiviziuni histopatologice, iar pe de altă parte, se orientează spre rezolvarea problemelor de fiziopatologie cu ajutorul studiilor ultrastructurale și virale, epidemiologice.

Cadrul nosologic se află încă într-un proces de remaniere și tendința de a împărți boala CJ în mai multe tipuri sau afecțiuni distincte este dovedită de existența a numeroase sinonime (cel puțin 16): de exemplu degenerarea cortico-palido-spinală; degenerarea cortico-striato-spinală; encefalomielopatia diseminată; sindromul Heidenhain; sindrom Jakob; boala Nevin-Jones; pseudoscleroza spastică, polioencefalopatia subacută presenilă; atrofia cerebrală spongiformă; encefalopatia spongiformă virală subacută etc.

Primele descrieri ale sindromului aparțin lui Creutzfeldt (1920) și Jakob (1921). În 1929, Heidenhain descrie o variantă particulară a bolii. Jones și Nevin, în 1954, McMennemey și Nevin, în 1955, raportează cazuri aparte, pentru care emit ipoteza unor tulburări vasculare funcționale, iar în 1958, Jacob, Eicke și Orthner creează pentru aceleași aspecte termenul de „atrofie cerebrală spongiformă subacută presenilă”. În 1960, Nevin, McMennemey, Behrman și Jones apropie observațiile precedente de descrierea inițială a lui Heidenhain, încadrându-le în „encefalopatia spongiformă subacută”.

Dacă pînă în 1950 se numărau numai circa 30 de cazuri de boală CJ în literatură, observațiile n-au încetat să se înmulțească, mai ales după lucrările relative la transmiterea bolii realizată la cimpanzeu, astfel încît actualmente numărul cazurilor se ridică la aproximativ peste 300.

Simptomatologie și forme clinice. Boala Creutzfeldt-Jakob are o simptomatologie neuropsihică bogată, polimorfă, cu diverse variante clinice, aparent dificil de sistematizat, dar cu unele caractere evocatoare.

S-ar putea spune că orice sindrom apărut în perioada presenilă, compus dintr-o asociere de simptome extrapiramidale și tulburări psihice în proporții variabile și evoluind rapid, în câteva luni, spre exitus

rămîne suspect de această afecțiune, pînă ce examenul anatomic necropsic ori biopsic cerebral confirmă sau nu supoziția clinică.

Într-adevăr, boala CJ cuprinde un *sindrom clinic*, corelat cu un *sindrom anatomic* particular.

Sindromul clinic comportă în proporții variate:

— tulburări psihice de tip demență progresivă, cu importante tulburări mnezice, la care se adaugă manifestări confuzionale ori depressive;

— simptome extrapiramidale, foarte diverse: mișcări coreice, atetozice, tremurături, diskinezii, bradikinezii, mioclonii — toate pe fondul unei hipertonii, în special extrapiramidale;

— simptome piramidale, inițial mai puțin constante, variabile în intensitate și topografie, ulterior cu semne progresive de decorticare.

Evoluția rapidă a acestor tulburări atinge, în cîteva luni, stadiul terminal, marcat printr-o demență profundă și comă. Exitusul este favorizat adesea de complicații pulmonare.

Sindromul anatomic asociază o dispariție celulară difuză cu proliferare astrocitară constantă, predominînd în unele zone de elecție, care sînt cortexul, striatul, talamusul și, inconstant, măduva spinării. Spongioza, indiferent de gradul ei și cu toate discuțiile la care a dat loc în trecut, constituie realmente o leziune fundamentală.

Au fost descrise patru **forme clinice** principale, conform repartizării preferențiale a leziunilor anatomice:

— **Forma clasică** sau corticostriată corespunde tabloului schițat mai sus.

— **Forma amiotrofică**, encefalomielopatică, amintește scleroza laterală amiotrofică, prin participarea în special spinală.

— **Forma amaurotică** *Heidenhain*, cu atingere predominant occipitală, se caracterizează prin cecitate corticală și frecvența spongiozei asociate.

— **Forma talamică** este individualizată prin demența deosebit de gravă și leziunile accentuate ale talamusului.

S-a mai descris și o a cincea formă de către Brownell și Oppenheimer (1965) sub numele de formă „ataxică”. Ea se traduce clinic printr-o incoordonare cerebeloasă mult timp predominantă, iar anatomic, prin intensitatea atrofiei și a leziunilor histologice cerebeloase.

Pe lângă aceste forme, Nevin și colab. (1958, 1960) au descris un sindrom clinic presenil înrudit, dar cu unele particularități. Așa-numita „*encefalopatie spongiformă subacută*” apare la o vîrstă mai tardivă (după 60 de ani) decît forma clasică a CJ, comportă aceleași tulburări psihice, dar se remarcă prin importanța miocloniilor, inconstanța tulburărilor piramidale și frecvența asociere de simptome vizuale sau de cecitate corticală, semne care explică încorporarea în această encefalopatie a formei Heidenhain amintite mai sus. Sindromul descris de Nevin se caracterizează printr-o *evoluție foarte rapidă*, determinînd exitusul în mai puțin de 6 luni, iar anatomic se distinge printr-o *spongioză intensă*, explicată de autori ca efect al unei disfuncții vasculare.

După majoritatea autorilor, însă, encefalopatia Nevin nu ar constitui o formă distinctă, spongioza nefiind specifică, ci întîlnindu-se în diverse encefalopatii toxice, de exemplu, ca și în boala CJ, unde toate

leziunile anatomice ale encefalopatiei se regăsesc cu diferențe doar de intensitate și de repartiție. Astfel, encefalopatia subacută spongiformă, de natură vasculară improbabilă, ar trebui să fie integrată în boala CJ, reprezentând o variantă evolutivă a acesteia.

După alții (Garcin și colab., 1963 b), această encefalopatie spongiformă ar fi totuși distinctă de boala CJ, deoarece ar prezenta și leziuni vasculare focale asociate, pledând pentru o patogenie vasculară, dar din cadrul ei ar trebui eliminate formele amaurotice Heidenhain, care, în ciuda spongiozei și a leziunilor vasculare, aparțin sindromului CJ. Așadar, Garcin și colab. se opun părerii lui Nevin, potrivit căreia forma Heidenhain și encefalopatia spongiformă subacută aparțin aceluiași grup nosologic de etiologie vasculară și deosebit de CJ, și consideră că forma Heidenhain merită să rămână mai departe ca o varietate particulară a bolii CJ, adevăratele encefalopatii tip Nevin neavând tulburări de vedere de tip cortical.

Am schițat rapid tabloul formelor clinice și unele aspecte discutabile de încadrare nosologică — asupra cărora vom mai reveni —, în scopul de a sublinia multiplele tipuri ale sindromului CJ.

Reluăm, în continuare descrierea simptomelor în mod mai amănunțit, începând cu:

Forma clasică. Aici sînt încadrate aproximativ jumătate din cazuri.

Debutul este progresiv, în jurul vîrstei de 50 de ani, marcat adesea de apariția tulburărilor mintale, la care se adaugă apoi simptomele neurologice, dintre care cele mai reprezentative sînt tulburările de tonus, mișcările involuntare și paraliziiile.

Aproape totdeauna anamneza reușește să descopere existența unei faze premonitorii datînd de cîteva luni, manifestată printr-o astenie aparent banală, uneori o tendință depresivă și, cîteodată, semne neurologice minore, intermitente (amețeli, parestezii, mișcări involuntare abia vizibile).

Oricum, după faza de început, tabloul clinic se agravează rapid, se bilateralizează și, în medie, după o lună de zile sau chiar mai puțin, se instalează faza de stare a bolii.

Perioada de stare cuprinde simptome psihice și simptome neurologice.

— *Simptomele psihice* constituie unul dintre elementele semiologice importante ale acestei forme. Dar, pe de altă parte, instalarea acestor tulburări pare să necesite un anume interval de timp, astfel că o evoluție foarte scurtă a unor cazuri ar putea explica absența manifestărilor psihiatrice.

Tulburările psihice sînt produse de o deteriorare globală de tip demențial, uneori asociată cu o notă psihotică, depresivă sau confuzională. Agitația este rar întîlnită.

Există o scădere a memoriei încă de la început în 2/3 din cazuri; bolnavul uită unele amănunte, se comportă ciudat, are crize nemotivate de iritabilitate, care atrag atenția familiei.

Destul de des boala începe prin tulburări ale funcțiilor simbolice praxice și gnozice, în special afazie, apraxie. Mai frecvente sînt afazia

motorie și apraxia. Mai rar apar agnozia, agrafia, tulburările de schemă corporală. Este de la sine înțeles că aceste simptome sînt uneori greu de analizat, fiind intricate în contextul alterărilor psihice.

Adeseori, ceea ce domină tabloul neuropsihic este nota astenică: diminuarea activității, insomnia, o stare de dezinteres progresiv față de mediu, cu o anxietate de fond schițează o stare depresivă.

La un bolnav tîrziu — posibil afectat de boală, deoarece aceasta nu este totdeauna presenilă —, tabloul psihic poate aminti schizofrenia. Dealtfel, însuși cazul lui Creutzfeldt — o bolnavă în vîrstă de 22 de ani — fusese descris ca o schizofrenie.

Apoi rapid se instalează deteriorarea mintală. Dar între timp limbajul a devenit sărac, vocabularul s-a redus, lăsînd în loc fraze automatizate, stereotipii minore, care, și ele, diminuează treptat. Aceste tulburări, a căror natură specifică este probabil afazică, îngreunează aprecierea deteriorării dementiale.

În formele cu evoluție rapidă, sub o lună, tulburările de limbaj interferează cu demența, pentru a fi ulterior înlocuite printr-un mutism total.

În stadiul terminal, mai mulți factori intervin în producerea tabloului psihiatric: tulburările fazice (instrumentale ale funcțiilor simbolice), deteriorarea dementială propriu-zisă și o tulburare autonomă a funcției de vigilență și activitate, cu dispariția incitației voluntare spre comunicare cu exteriorul, prin limbaj sau acțiune. Toate acestea determină mutismul; apoi apare coma.

Trebuie subliniat raportul de filiație între tulburările de cunoaștere și ale judecării, precum și cu alterările funcției vigile.

O atitudine caracteristică a unora dintre bolnavi ar fi aceea de teamă permanentă sau de așteptare încordată, de stare „la pîndă“, cu o solilocvie șoptită printre dinți și de neînțeles.

— *Simptomele neurologice* se asociază de la început, de obicei, tulburărilor mintale.

— Tulburările extrapiramidale sînt reprezentate de mișcări anormale și hipertonie.

În faza de stare mișcările involuntare devin permanente, dar rămîn variabile în timp și în cursul evoluției se observă o succesiune de mișcări de aspect coreic sau atetozic, secuse mioclonice, bradikinezii.

Adesea apar spasme opoziționiste care tulbură execuția mișcărilor voluntare, foarte asemănătoare aceloră din pseudoscleroza Westphal-Strümpell.

Spasmele opoziționiste și secusele mioclonice constituie elementele cele mai caracteristice.

Hipertonia reprezintă un semn foarte precoce; ea este de obicei de tip extrapiramidal, uneori opozițională, cîteodată mixtă, piramido-extrapiramidală. La început intermitentă, se accentuează ulterior treptat, mergînd uneori spre un tablou de rigiditate prin decorticare sau prin decerebrare.

— Au fost descrise tulburări ale nervilor cranieni: nistagmus, dificultate în deglutiție, paralizie facială, anizocorie, strabism, pareză a limbii etc.

— Tulburările de vorbire sînt frecvente și constau mai ales dintr-o disartrie scandată, evocînd disartria cerebeloasă, dar aspectul disartriei poate fi și extrapiramidal, bulbar sau pseudobulbar, după caz.

— Mersul bolnavului este dificil la început, mai tîrziu devine imposibil prin însumarea tulburărilor extrapiramidale și piramidale, la care se adaugă în plus, adesea, semne cinetice de tip cerebelos.

— Uneori, se observă și dismetrie, disdiadocokinezie, tremurătură intențională.

În sfîrșit, trebuie subliniată marea variabilitate a semiologiei și mai ales a semiologiei extrapiramidale, care se observă atît în timp, cît și în spațiu, ceea ce reprezintă una dintre caracteristicile bolii.

Forma amiotrofică, mai rară decît cea clasică, se prezintă sub două varietăți:

— Prima corespunde unei forme clasice de CJ, dar cu semne piramidale îmbogățite printr-o amiotrofie tip Aran-Duchenne.

— A doua variantă seamănă mult mai mult cu o scleroză laterală amiotrofică, în care nu lipsesc nici semnele bulbare, însă cu prezența tulburărilor psihice depresive sau dementiale și cîteva semne extrapiramidale minore de tip hipertonie, în general fără mișcări anormale.

În special în aceste forme evoluția este mai lentă, în medie 21 de luni.

Tabloul anatomic arată aceleași leziuni encefalice ca în forma precedentă, la care însă se adaugă leziuni bulbo-medulare similare acelorora din scleroza laterală amiotrofică.

Forma amaurotică Heidenhain apare de obicei în jur de 50 de ani. Simptomele neurologice principale depind de localizarea occipitală a leziunilor și sînt reprezentate de: cecitate corticală sau agnozie vizuală, tulburări în percepția culorilor, fotopsii și metamorfopsii ori simplă hemianopsie laterală omonimă.

De aceea ar fi mai corect ca, în loc de formă amaurotică, să se folosească termenul de „formă sau tip optic” al bolii.

Pe lîngă tulburările vizuale, bolnavii prezintă fenomene dementiale, epilepsie și, în mod accesoriu, hiperkinezii.

Anatomic, sînt degenerări corticale întotdeauna occipitale, care cuprind și alți lobi, precum și, aproape regulat, nucleii bazali, mai ales neostriatul, iar talamusul numai ocazional.

Afară de topografia specială a leziunilor, tipul lezional seamănă cu forma clasică de CJ, deoarece el cuprinde o dispariție neuronală difuză și o glioză astrocitară.

Singura notă particulară este existența unei spongioze difuze. Dar și această leziune a fost regăsită — după 1965 —, prin studii ultrastructurale, în mai toate formele clasice de boală CJ.

Forma talamică se caracterizează printr-o demență importantă rapid instalată și prin leziunea predominantă la nivelul talamusului. Dar la tabloul demential se asociază, de obicei, mișcări anormale și alte simptome, ca rigiditate, tulburări spastice, nistagmus, care fac ca aspectul să fie greu de deosebit clinic de forma obișnuită, clasică, a bolii CJ. Alterările anatomice interesează cortexul (adesea în mod discret) și striatul, fiind mai pronunțate în talamus. Uneori, leziunile cuprind cerebelul și olivele inferioare.

În forma cerebeloasă sau ataxică, tabloul clinic este dominat, cel puțin pe o perioadă a evoluției, de un sindrom cerebelos intens și care nu se poate compara cu micile semne de incoordonare observate uneori în formele clasice.

Evoluția acestor forme ar fi mai lungă decât cea obișnuită, atinând 13 luni.

Varietatea tipurilor clinice a determinat diferite alte clasificări. Amintim clasificarea lui Alema și Bignami (1959), care disting: tipul mioclonic, tipul amaurotic, tipul intermediar, tipul diskinetic, tipul amiotrofic. Knochnevis (1962) deosebește: tipul clasic, tipul amiotrofic, tipul talamic, tipul Heidenhain și tipul spongios. Dar Van Rossum critică ambele clasificări — prima, fiindcă miocloniile pot să apară în oricare dintre forme; a doua, deoarece tipul de leziune talamică nu este particular, ci se întâlnește în multe alte cazuri, mai ales din forma clasică.

Van Rossum (1968) propune o clasificare predominant histologică. Aceasta ține seama de predominanța leziunilor în sens descendent; astfel, începând cu cortexul și sfârșind cu măduva, sunt individualizate următoarele tipuri: tipul spongios (tipul cortical), tipul optic, tipul striat, tipul talamic, tipul nigral, tipul corn anterior (tipul amiotrofic).

Dar autorul recunoaște că limitele diferitelor tipuri sunt uneori artificiale și că încadrarea într-un tip sau altul a unui caz dat rămâne adesea foarte aproximativă.

Examenale paraclinice. Examenale paraclinice nu prezintă modificări însemnate și nici nu sunt caracteristice.

Lichidul cefalorahidian este de obicei normal; uneori, se notează o creștere a proteinelor.

Radiografia craniană simplă apare fără modificări patologice, dar pneumoencefalografia evidențiază, în multe cazuri, o dilatare a ventriculilor laterali și a spațiilor subarahnoidiene, indicând o atrofie cerebrală.

Electroencefalograma prezintă în general anomalii evidente și aproape constante, cel puțin în perioada de stare a bolii.

La început, activitatea EEG poate fi normală sau devine mai lentă, ocazional focală, localizată; traseele atipice întâlnite în 25% din cazuri nu arată decât unde lente nu prea ample, difuze, fără caractere particulare.

Dar traseul caracteristic al perioadei de stare, cunoscut după cercetările lui Jones și Nevin (1954) și ale altora (Pallis și Spillane, 1957), comportă o succesiune de elemente paroxistice stereotipe, relativ simple, cel mai adesea trifazice, de o durată mai mică decât 250 miliseconde, care se urmează cu o periodicitate de aproximativ o secundă (fig. 205).

Activitățile periodice sunt așadar scurte și difuz repartizate.

Acest model EEG, denumit „activitate paroxistică periodică permanentă” se deosebește de traseul din panencefalita sclerozantă subacută (PESS), în care activitățile periodice sunt difuze, complexe și de interval lung; de asemenea, traseul din CJ cu activitățile sale difuze, la intervale scurte, diferă de activitățile periodice simple, de interval scurt, dar localizate, din encefalitele necrozante.

Traseul caracteristic EEG din CJ nu se regăsește decât excepțional în alte sindroame, afară doar, poate, în encefalopatiile post-anoxice, unde a fost observat în mai puțin de 5% din cazuri.

P M O

D. M., 63 de ani

19 X 1971.

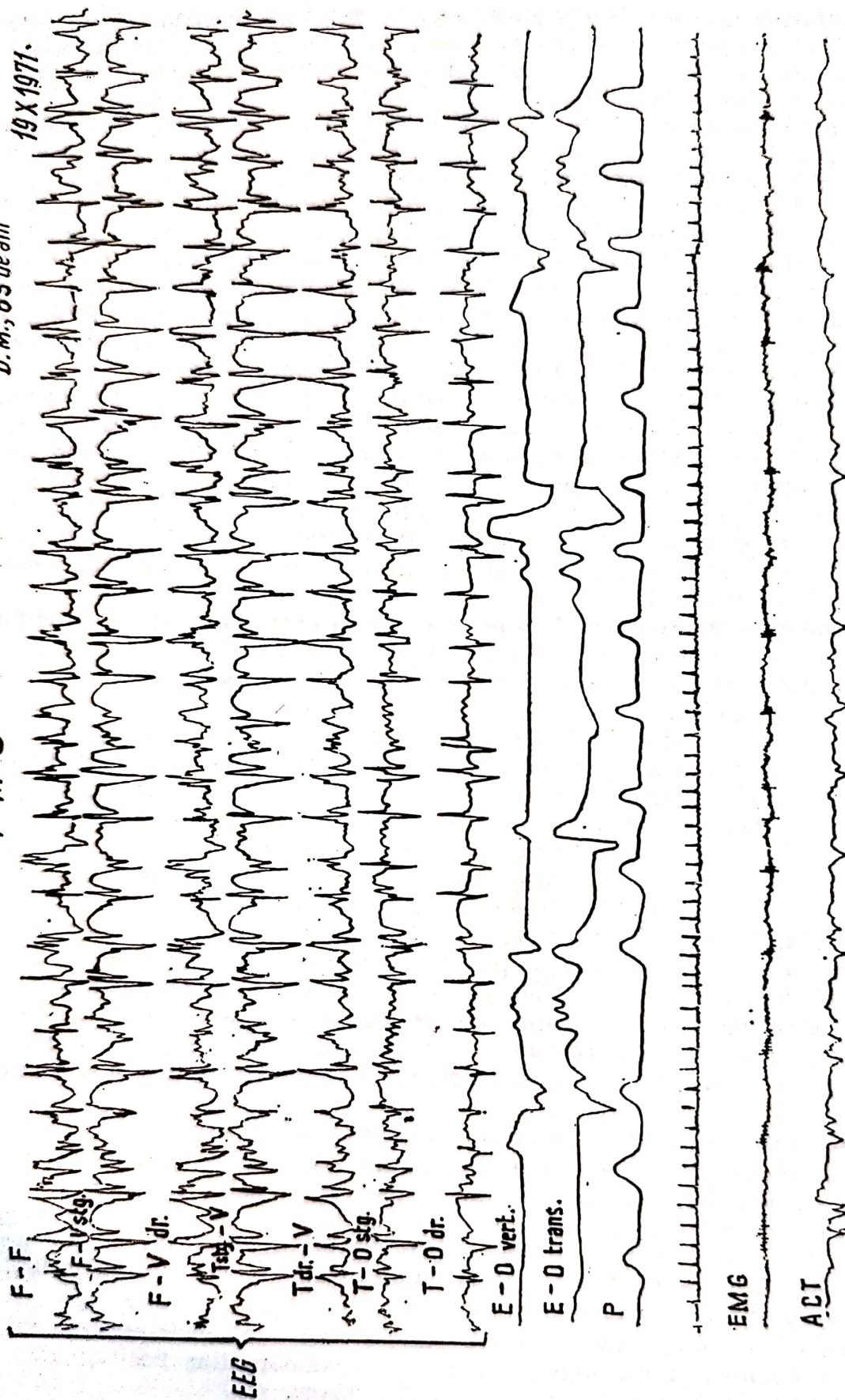


Fig. 205 — Înregistrare poligrafică nocturnă în boala Kreutzfeldt-Jakob.

EEG — primele 7 derivații; E-O — oculograma; P — pneumograma; EKG, EMG, ACT — actograma. Și în fazele de somn (PMO), se evidențiază modificările caracteristice alcătuite din descărcări ritmice, frecvente (cca 1 c/sec.), difuze, formate din unde ascuțite, cel mai adesea tri- și bifazice.

Activitatea paroxistică periodică permanentă nu este însă nici precoce, nici absolut constantă. Studiile EEG mai recente arată că acest tip de traseu apare în peste 75% din cazuri. Leperre (1974) găsește că aspectul periodic a fost observat în mod sporit, paralel cu creșterea aplicării mai sistematice a metodei de explorare EEG.

Activitatea periodică nu apare de la începutul bolii și, dacă nu se practică decât o singură înregistrare EEG în această primă fază, se poate trage concluzia greșită a absenței modificărilor.

Instalarea progresivă a activității periodice se face în două moduri:

- apar insule cu tendință la periodicitate, apoi net periodice (aproximativ la 1 secundă interval), deseori asimetrice, a căror durată se alungește, iar pe de altă parte ele difuzează în „pată de ulei” în regiunile învecinate succesiv homo- și controlaterale. În forma Heidenhain, descărcările inițiale apar în zona parieto-occipitală;

- o activitate *delta* mai mult sau mai puțin monomorfă și continuă se stabilizează în jur de 1/sec., fiind compusă din elemente monofazice difuze și simetrice, cu predominanță regională; este „ritmul în formă de puls”.

Acest *delta* își modifică apoi morfologia elementară pînă la aspectul tipic de elemente trifazice, repetitive (tot 1 sec.) și difuze.

Trebuie arătat că „falsele” localizări inițiale — atât electroencefalografice, cît și clinice — determină diagnostice eronate de tumoare cerebrală.

Alterările EEG întîi difuzează la majoritatea scalpului și numai ulterior fenomenul periodic devine permanent; activitatea paroxistică periodică este întîi „discontinuuă”, în episoade lungi, și abia mai tîrziu devine activitate paroxistică periodică „permanentă”.

La începutul afecțiunii activitatea de fond persistă mai mult sau mai puțin alterată în intervalul descărcărilor; apoi, treptat, frecvența și amplitudinea sînt din ce în ce mai reduse, ajungîndu-se în final la o liniște electrică interparoxistică.

Evoluția traseului paroxistic nu este însă regulat progresivă și s-a constatat posibilitatea retrocedării semnelor, traseul de activitate periodică permanentă putînd să redevină ne-permanentă.

Periodicitatea poate chiar să dispară, observîndu-se alternanță de trasee tipice și atipice.

În principiu, în faza ultimă a bolii traseul reapare tipic, chiar dacă activitatea periodică dispăre în ultimele zile.

În formele de CJ cu mioclonii se constată că activitatea periodică poate să preceadă cu mai multe zile apariția clinică a miocloniilor.

S-a observat că nu există un adevărat sincronism între miocloniile înregistrate distal (prin actogramă și electromiogramă) și descărcările pe scalp, mioclonia precedînd sau urmînd această descărcare la cîteva sute de secundă, la același bolnav și în aceeași secvență.

Cercetarea relațiilor dintre traseul EEG și topografia leziunilor nu permite concluzii sigure, deși se pare că absența activității periodice se observă, mai ales, în formele „joase” ale bolii; pe de altă parte, activitatea periodică este mai evidentă și frecventă în cazurile cu atingere corticală cu integritate aparentă a nucleilor cenușii centrali, în special a talamusului. Acest ultim fapt, constatat de Leperre (1974), contrazice

ipoteza adesea emisă a unui *peace-maker* talamic „patologic”. Dimpotrivă, dacă observația de mai sus se confirmă, ea pledează pentru eliberarea unui *peace-maker* fiziologic preexistent la nivelul sistemului de protecție difuz.

Studiul raportului între prezența ori absența activității periodice, pe de o parte, și formula histopatologică a bolii este negativ. Astfel, gradul de spongioză nu are nici un rol în aspectul traseului EEG. Trasee tipice și atipice se întâlnesc cu aceeași frecvență în forma clasică a bolii CJ și în encefalopatia spongiformă; din punct de vedere nosologic, modificările EEG nu pledează pentru diviziunea CJ și encefalopatie spongiformă, ci pur și simplu pentru CJ cu sau fără alterări EEG periodice.

Electroencefalograma prezintă în boala CJ un interes considerabil pentru diagnosticul afecțiunii, chiar dacă alterările periodice survin relativ tardiv; de asemenea, EEG posedă o valoare prognostică în cursul evoluției bolii, arătând că progresiunea nu este totdeauna liniară — așa cum ar reieși din aspectul clinic — și că unele faze de remisiune parțială sînt posibile. Acest fenomen cadrează mai bine cu datele recente ale medicinei experimentale și ale virologiei, decît noțiunea obișnuită de progresiune continuă inexorabilă.

Evoluție. Modul evolutiv al bolii ar recunoaște, după Van Bogaert și colab. (1966), două tipuri: lent și subacut, fulminant.

Forma lentă evoluează în 10 luni — 1 an. Semnele psihice se dezvoltă mai mult ca în forma subacută și ajung la demență. Semnele neurologice sînt ale pseudosclerozei spastice; sînt prezente semne piramidale, fără alterări senzitive; amiotrofia se întâlnește curent. Traseul EEG este excepțional de tip epileptic; nu este ritmic și de obicei se înregistrează anomalii lente și o disritmie simplă, banală, puțin evocatoare.

Forma subacută și fulminantă, cu o evoluție de 1—6 luni, prezintă un tablou mai stereotip: starea dementială, cînd există, se intrică repede cu tulburări afazice, apraxie sau mutism; hipertonia, mișcările involuntare, miocloniile sînt constante. Un element diagnostic important este traseul EEG cu descărcări ritmice de unde ascuțite, deși aspectul nu este nici constant, nici patognomonic.

După autorii acestei dicotomii evolutive, nu există însă deosebiri fundamentale, clinice sau histopatologice, între forma lentă și formele subacute și fulminante ale bolii CJ. Unitatea lor este anatomică; în ambele eventualități semiologia îmbracă forma cortico-striată, dar ea se modifică în funcție de timpul consumat în evoluție.

De obicei, boala începe insidios între 40 și 60 de ani, are o progresiune subcronică, cu o durată între cîteva luni și doi ani, prelungindu-se excepțional pînă la 17 ani (Van Rossum, 1963). Incidența ereditară, familială este cu totul ocazională. Uneori debutul, în aproximativ 10% din cazuri, poate fi mai timpuriu, între 20 și 39 de ani.

Diagnostic diferențial. Diagnosticul de boală CJ trebuie discutat în cazurile în care după vîrsta de 40 de ani apare o demență asociată cu diverse tulburări motorii (hiperkinezii, rigiditate, pareze, ataxie), cu disartrie și tulburări ale funcțiilor simbolice (afazie, apraxie, agnozie).

Diagnosticul diferențial va elimina, în primul rînd, procesele demențiale presenile.

Boala Alzheimer comportă, pe lângă demență, și un sindrom afazo-apraxy-agnozie, dar semnele piramidale și cerebeloase, ca și hiperkineziile sînt cu totul neobișnuite. Acestea se pot însă observa în cazurile juvenile de boală Alzheimer, care sînt de obicei eredo-familiale. În asemenea situații și în fazele de început ale demenței presenile, distincția de boala CJ nu poate fi făcută decît prin examenul histologic, care arată atrofia difuză a cortexului și a substanței albe, precum și leziunile destul de specifice sub formă de plăci senile și de leziuni Alzheimer.

În *boala Pick*, atrofia predominant fronto-temporală condiționează tabloul clinic mai sărac și în special absența în general a tulburărilor funcțiilor simbolice și neurologice. De obicei este o lipsă de inițiativă în vorbire sau, dimpotrivă, logoree, palilalie, ecolalie. Afazia se observă rar.

În general simptomele piramidale, parezele de nervi cranieni, ataxia, sindromul de corn anterior asociate demenței sînt semne care pledează pentru CJ.

Coreea Huntington în forma ei obișnuită se recunoaște ușor prin debutul în jur de 30—35 de ani, tulburările psihice, hiperkineziile coreice și elementul familial dominant.

Forma rigidă, hipokinetică, în absența antecedentelor familiale, poate fi confundată cu un Parkinson juvenil sau cu un CJ. Dar vîrsta mai tînră (15—25 de ani), absența semnelor piramidale și eventual gradul mai mic de demențiere o deosebesc de boala CJ.

Degenerescenta hepatolenticulară prezintă, pe lângă semnele extrapiramidale, cu paratonie și rîs caricatural, wilsonian, modificări caracteristice ale metabolismului cuprului, ceruloplasminei, prezența inelului corneean Kayser-Fleischer.

Epilepsia mioclonică apare timpuriu, cînd este ereditară, între 10 și 17 ani, dar în formele tardive, rare de altfel, diferențierea de CJ este dificilă, deoarece în ambele se observă mioclonii, ataxie, epilepsie, semne piramidale, demență, mai ales în tipul spongios de CJ, caracterizat prin frecvența descărcărilor mioclonice. Examenul histologic evidențiază însă corpii Lafora în celulele nervoase sau, uneori, chiar în ficat.

Sclerozele degenerative difuze au o evoluție rapidă și asociază unei demențe tulburări piramidale (tetraplegie spastică) și oculare, fenomene epileptice.

Vîrsta mai tînră a debutului, importanța tulburărilor paralitice deosebesc scleroza difuză de boala CJ. De altfel, spre deosebire de CJ, natura leziunilor histologice este total diferită, fiind vorba de demielinizări întinse în sistemul nervos central.

Idioția amaurotică, foarte rară la adult, este diagnosticată uneori numai pe baza unei biopsii corticale, care, evidențiind acumularea lipidelor în celulele ganglionare, înlătură posibilitatea unei forme de CJ.

În *parkinsonismul postencefalitic*, sindromul akineto-hiperton cu amimie prezintă crize oculogire, tulburări vegetative importante, iar evoluțiile demențiale sînt foarte rare.

Existența unui sindrom cerebelos discret în CJ necesită rareori un diagnostic diferențial cu *atrofiile cerebeloase* și cu *heredoataxiile cerebeloase*. Se poate observa, este drept, o deteriorare mintală în unele atrofii cerebeloase corticale, mai ales familiale, și îndeosebi în atrofia

olivo-ponto-cerebeloasă, unde au fost semnalate leziuni corticale (Cezar I., 1972).

Cîteva ataxii ereditare pot prezenta o deteriorare mintală, ca și rare cazuri de boală Friedreich, dar acestea apar în majoritate înainte de pubertate, iar tabloul clinic este cu totul altul decît în CJ.

Scleroza laterală amiotrofică pune uneori probleme dificile de diagnostic diferențial cu forma amiotrofică a bolii CJ, în puținele cazuri în care ea se însoțește de tulburări mintale și de simptome extrapiramidale (de ex. boala din Insula Guam).

Simptomele extrapiramidale sînt însă foarte rare în SLA, iar tulburările mintale apar mai evident și mai frecvent spre sfîrșitul evoluției. Dar anatomic atingerea piramidală și a coarnelor anterioare, precum și a nucleilor perechii a XII-a este comună formei amiotrofice a bolii CJ și sclerozei laterale amiotrofice. Totuși în CJ leziunile histologice se singularizează prin interesarea cortexului și a nucleilor cenușii, unde se notează distrucții neuronale și glioză astrocitară.

În *formele eredo-familiale de SLA* se observă forme de trecere sau combinații între SLA cu Alzheimer sau Pick, cu o eredoataxie sau Parkinson, de exemplu, situații care complică în plus încadrarea nosologică.

Demența arteriopatică este apanajul bolnavului în vîrstă; ea se dezvoltă mai lent, deteriorarea este mai mică decît în CJ, iar hiperkineziile coreice și în special miocloniile nu se întîlnesc decît rareori.

Paralizia generală ocupă un loc particular printre demențe, putînd fi uneori recunoscută dintr-o dată prin deficitul electiv al inteligenței superioare, cu pierderea simțului critic față de diverse situații și față de sine. Dar azi ea este mai rară, așa încît această meningoencefalită sifilitică cronică — ale cărei simptome apar la 15—30 de ani după șancrul de inoculare, fără a lua totdeauna forma de demență euforică cu delir megalomaniac — nu va intra decît rareori în discuția diagnosticului diferențial.

Pelagra, encefalopatia hepatică sînt identificate prin tulburările lor viscerale, cutanate, metabolice, asociate semnelor neurologice variate extrapiramidale, care, împreună cu alterările de ordin psihic, sugerează cîteodată boala CJ.

Leucoencefalita sclerozantă subacută (Van Bogaert) apare la vîrstă tînră, către 10 ani, dar se observă și la 20 de ani. Demența din această boală se însoțește de faze periodice de hiperkinezii cu descărcări clonice, crize comițiale generalizate sau focale și modificări EEG caracteristice, formate din complexe paroxistice bilaterale, sincrone, care se repetă cu o periodicitate remarcabilă (6—12/min.), fiind compuse din unde ascuțite di- sau polifazice, urmate de o serie de unde lente.

În sfîrșit, diferențierea va trebui făcută uneori și de o *tumoare cerebrală*, mai ales la începutul bolii CJ, cînd eventuala unilateralitate inițială a semnelor clinice și aspectul fals „focal” EEG pot conduce la confuzie.

Dealtfel nu par rare situațiile cînd bolnavii de CJ sînt trimiși în servicii de neurochirurgie.

Evoluția și restul examenelor paraclinice lămuresc însă diagnosticul.

Diferitele tipuri și simptomatologia complexă a bolii CJ justifică bogăția diagnosticului diferențial, dar faptul că multiple afecțiuni pot realiza un tablou clinic asemănător nu îndreptățește teza după care CJ nu reprezintă o boală, ci este de fapt un sindrom. Dacă o anumită grupare simptomatică evocă tabloul unui CJ, acest aspect nu aparține bolii CJ, ci afecțiunii care a determinat-o.

Dealtfel, în prezent CJ a devenit o boală de sine stătătoare, încadrată în grupul bolilor umane cu virus lent.

Anatomie patologică. Leziunile celulelor nervoase constau din procese degenerative de tipul atrofiei simple și al bolii celulare cronice (Nissl).

În aceeași arie se observă umbre celulare și regiuni practic pustii. Alteori celulele sînt balonizate, cu tigroliză, cu dispariția membranei celulare și nucleu slab colorabil, ca în boala acută celulară Nissl.

Proliferarea astrocitară este un fenomen comun, interesînd de obicei astrocitele fibrilare. Deoarece ea nu este totdeauna paralelă cu degenerarea celulară, s-a emis părerea că leziunea primitivă s-ar produce la nivelul astrocitelor.

Oligodendroglia proliferază foarte rar, iar proliferările microgliale sînt reduse.

Spongioza reprezintă un fenomen important, dar nespecific. Lacunele microscopice din substanța cenușie a scoarței, dar și a nucleilor bazali au dimensiuni variate și lacunele mai mari rezultă probabil din fuziunea altora mai reduse. Dar spongioza nu este specifică tipului spongios de boală CJ și nici caracteristică pentru o anumită afecțiune. Ea re-

Fig. 206 — Boala Kreutzfeldt-Jakob (colorație Spielmeyer; $\times 80$): *status spongiosus*.



prezintă o modalitate de reacție observată în stări patologice diverse, ca: tulburări circulatorii, procese inflamatorii (demența paralytică), boli degenerative (Pick, CJ), intoxicații (fig. 206). Foncin (1964, 1967) susține că lacunele spongiozei se dezvoltă din tumefierea reticulului endoplasmic al astrocitelor și se bazează în această afirmație pe cercetările sale de microscopie electronică.

Gonatas și colab. (1964), cu aceeași metodă, ajung la concluzia că spongioza se datorează balonizării prelungirilor astrocitelor și celulelor ganglionare. Deficitul reticulului endoplasmic și diminuarea ribozomilor ar demonstra existența unei tulburări a metabolismului proteic.

După Lafon și colab. (1965), în dezvoltarea unei spongioze se deosebesc trei etape: aspectul grunjos, microspongios și spongioza adevărată. Între forma clasică de CJ și tipul spongios nu ar fi decât o deosebire de etapă a spongiozei, și nu o diferență de esență, întrucât în forma clasică s-ar observa primul aspect grunjos, adică etapa primară evolutivă a spongiozei.

Astroglia are o funcție importantă în reglarea homeostaziei ionice și umflarea ei în spongioză a fost atribuită extremei permeabilități a membranei gliale la sodiu și deci activizării pompei de sodiu, vulnerabilă la diverse tipuri de agresiune, de la anoxie la variate intoxicații exogene sau endogene.

Demonstrarea balonării astrogliei în intoxicația experimentală cu uabaină, administrată intracerebral, a constituit punctul de plecare în studiul spongiozei cerebrale (Bignami și Palladini, 1965). Studiile succesive de microscopie electronică au confirmat prezența unui edem difuz intracelular, prevalent la nivel astroglial (Towfighi și Gonatas, 1973). Acest edem intracelular seamănă cu spongioza din CJ.

De Robertis (1967) a constatat că leziunile cele mai precoce s-ar produce la nivelul terminațiilor sinaptice, în intoxicația experimentală cu metionin-sulfoximină. Substanța respectivă, inhibând glutamin-sintetaza, împiedică transformarea glutamatului în glutamină și prevalența glutamatului explică declanșarea fenomenelor convulsive experimentale. Aspectele de vacuolizare, cu pierderea de vezicule sinaptice, constatate de De Robertis seamănă mult cu leziunile presinaptice observate prin studiul ultrastructural al bolii CJ la om (Brion și colab., 1969).

Aceste apropieri între spongioza experimentală și alterările electronoptice din CJ merită să fie subliniate, deoarece ele pledează în favoarea unui factor dismetabolic sau poate, mai curînd, diselectrolitic.

Spongioza, sub formă de microspongioză decelată prin ultrastructură, rămîne pe plan anatomopatologic o leziune fundamentală, oricare ar fi structura primitiv atinsă (citoplasma astrocitară sau citoplasma neuronală).

Macroscopic, se notează o atrofie moderată cerebrală, dar care nu este prea frecventă.

Degenerările neuronale și proliferările gliale interesează cortexul în arii largi, nucleii subcorticali și ai trunchiului cerebral (cu predominanță nucleii motori), nucleii motori ai nervilor cranieni și celulele din coarnele anterioare. În aproape jumătate din cazuri există modificări în cerebel sub forma unor degenerări ale celulelor Purkinje și ale nucleilor dințiți, în special. Frecvența acestor leziuni ar fi proporțională cu frecvența simptomelor ataxice.

Semnele negative anatomopatologice contribuie, de asemenea, la precizarea diagnosticului. Nu există în CJ leziuni vasculare aterosclerotice, nu se observă infiltrații inflamatorii, lipsesc plăcile și modificările fibrilare degenerative Alzheimer.

Etiopatogenia bolii CJ a fost mult discutată.

Boala este de obicei sporadică, dar s-au descris și forme eredo-familiale (Maggendorfer, 1930; Friede și De Jong, 1964; Bonduelle și colab., 1971), cu transmitere autosomal-dominantă. Mai de mult au fost incriminate o origine infecțioasă, virală, rickettsiană, o carență vitaminică, o etiologie toxică sau toxic-carențială; vagi analogii cu pelagra l-au făcut pe Stadler (1938) să presupună că aceasta ar determina boala CJ. Ulterior, s-au găsit diverse tulburări de ordin metabolic: o diminuare globală a lipidelor cerebrale, sporirea cantității de colesterol și cerebrozide (Korey, 1961), diminuarea activității oxidative, decelată histoenzimatic și care precedă anomaliile morfologice (Friede și colab., 1964); pigmentarea PAS-pozitivă observată în neuroni și astrocite ar fi, poate, după Lafon și colab. (1965), o expresie a tulburării metabolice. Originea vasculară funcțională incriminată de Nevin în encefalopatia spongiformă subacută nu pare să fie luată în considerare în boala CJ.

Până în urmă cu vreo zece ani se credea că este vorba de o afecțiune de tip degenerativ.

Dar în 1968, Gibbs și Gajdusek au reușit să transmită boala la cimpanzeu, fapt care a deschis noi perspective în domeniul demențelor tardive și, în general, al bolilor degenerative ale sistemului nervos.

Istoricul transmisibilității bolii CJ începe de fapt cu observarea transmiterii boli „tremurătura oilor” (scrapie) și cu lucrările lui Sigurdsson (1954, 1962) privind „bolile lente atipice” sau „*bolile cu virus lent*”.

Grupul acestor afecțiuni, caracterizate printr-o lungă perioadă de latență a virusului, de ordinul lunilor sau anilor, printr-o progresiune lentă după prima manifestare clinică spre faze grave sau exitus, a depășit ca importanță domeniul inițial de patologie veterinară, devenind un model pentru cercetările de epidemiologie umană.

Descoperirea transmisibilității bolii Kuru a constituit o nouă etapă în istoria studiului epidemiologic experimental al bolii CJ. Datorită asemănărilor clinice și parțial anatomice dintre scrapie (tremurătura oilor) și Kuru — constând din tremor și leziuni cerebeloase — Gajdusek și colab. (1966) au încercat să transmită boala Kuru la unele tipuri de primat.

După o lungă perioadă asimptomatică, s-a reușit transmiterea la cimpanzeu a unei boli clinic asemănătoare afecțiunii umane Kuru (observată în Noua Guinee orientală), dar care prezenta ca fenomen anatomic deosebit o spongioză a cortexului, amintind aspectele patologice ale bolii CJ și, în special, ale tipului ataxic cerebelos descris de Brownell și Oppenheimer.

Totuși, primul caz de boală CJ transmisă nu aparținea acestui tip, ci formei amaurotice Heidenhain.

Inocularea intracerebrală de produse de biopsie cerebrală sau de autopsie recentă de la cazuri de CJ la cimpanzeu a provocat o îmbolnăvire analogă clinic și anatomic, transmisă la rîndul ei la alți cimpanzei, după perioade de latențe de mai multe luni.

Deoarece s-a constatat că virusurile encefalopatiei vizonului și ale bolii scrapie au aceleași proprietăți fizico-chimice și că encefalopatia vizonului transmisă experimental la maimuțe este practic identică bolilor experimentale scrapie și CJ, iar boala Kuru umană și experimentală seamănă de asemenea cu CJ, deși există unele diferențe privind aspec-

tul anatomic general, Gibbs și Gajdusek au stabilit pentru toate aceste boli (CJ, Kuru, scrapie, encefalopatia vizonului) noțiunea de „boli cu virus lent”, grupându-le sub termenul general de „*encefalopatii spongiforme virale subacute*” (1969, 1971).

S-a încercat de către Nevin să se susțină, în continuare, și pe plan virologic separarea între CJ și encefalopatia spongiformă subacută; după acest autor, boala transmisă la maimuțe nu ar fi CJ, ci encefalopatia spongiformă; cercetările lui Roos și colab. (1973) au arătat însă că formele de CJ transmise cu succes la primate cuprind toate tipurile clinice din clasificarea lui Kirschbaum (1968): tipul fronto-piramidal, cu două variante (piramidal și de neuron motor periferic), tipul occipito-parietal (Heidenhain) și tipul difuz (cu interesarea cortexului, ganglionilor bazali, talamusului, cerebelului, mezencefalului, măduvei spinării). Este adevărat că transmiterea unor cazuri care să corespundă strict criteriilor lui Nevin privind tipul „clasic” de CJ nu a fost la început în mod special controlată, dar în prezent transmisibilitatea verificată atât a tipului clasic, cât și a encefalopatiei spongiforme constituie un argument epidemiologic pentru unificarea cadrului nosologic al celor două tipuri, după Nevin distincte (encefalopatie spongiformă și CJ).

Cazurile familiale de CJ (familia Backer, *B. Family*, cazurile lui Bonduelle, 1971; Kertesz, 1973 etc.), rare, dar posibile, păreau să contrazică ipoteza virotică; transmiterea unor cazuri familiale la maimuță (Roos și colab., 1973) sugerează însă existența, în anumite sușe, a unei receptivități genetice eredo-familiale față de virus.

Dealtminteri, transmisibilitatea bolii Kuru limitată la un singur grup etno-lingvistic, cu particularități biologice și genetice (populația Fore), din Noua Guinee pledează de asemenea în favoarea unui factor genetic sau a unei predispoziții ereditare, asociate mecanismului de transmitere prin ritualuri de canibalism funerar privind părinții bolnavi decedați.

Astfel, în interpretarea etiologiei bolilor CJ și Kuru, factorul „transmisibilitate” și factorul „genetic” sînt intercorelați.

Așa cum boala scrapie provocată de un agent filtrabil (cunoscut de acum 40 de ani) apare sub control genetic la oaie și șoarece (Parry, 1969), infecția manifestîndu-se numai în contextul unui anume patern genetic, în mod asemănător poate fi interpretată transmisibilitatea bolii CJ la om.

De fapt, contagiozitatea bolii CJ nu este ridicată. Boala apare pretutindeni în lume cu o frecvență de 1—2 cazuri la 1 milion, cu excepția unor focare cu incidență mai mare, semnalate în Israel, la evreii libieni, în Slovacia centrală și în regiunea învecinată a Ungariei (Mayer și colab., 1977).

În centrele urbane cu o populație sub 100 000 de locuitori, nu se semnalează mai mult de 1 caz.

Mai recent s-au comunicat cazuri de transmitere prin intervenții chirurgicale: transplant de cornee (Duffy și colab., 1974), operații neurochirurgicale folosind electrozi electroencefalografici stereotaxici contaminați (Bernoulli și colab., 1977); de asemenea, s-au citat cazuri de CJ la o soră medicală — trei dentiști, doi medici generaliști și un neuro-

chirurg, bănuie că ar fi contractat boala de la unul dintre bolnavi (Gajdusek și colab., 1973).

Este însă evident că nu poate fi vorba de un risc important pentru personalul medical, deoarece majoritatea bolnavilor de CJ nu sînt reprezentați de cei ce activează în domeniul medico-sanitar. Virologii care au lucrat cu agentul infecțios peste 10 ani și cu virusul bolii Kuru mai mult de 20 de ani nu au prezentat nici o infecție accidentală.

Trebuie reținută totuși posibilitatea ca bolnavii, cărora li se fac operații oculare sau cerebrale, să fie iatrogenic inoculați; această eventualitate nu se bazează numai pe cele cîteva cazuri verificate, dar și pe constatarea că în antecedentele bolnavilor de CJ se găsesc frecvent intervenții oculare ori cerebrale efectuate înainte de apariția bolii, cu doi ani în medie.

Patogeneza infecției virotice la om nu este cunoscută. Orice soluție de continuitate tegumentară constituie, probabil, o poartă de intrare.

Din cazurile controlate de transmitere de la om la om rezultă că perioada de incubație se întinde pe un interval de 15—20 de luni. Absența bolii la copii sau la adultul tînăr sugerează existența unei latențe mult mai mari pentru aceste vîrste, decît incubația notată mai sus.

Faptul că intervalul de îmbolnăvire între diferite cazuri familiale este mare, iar debutul bolii la unele rude foarte îndepărtate poate fi aproape simultan, indică perioade de incubație lungi, de mai multe decade eventual.

Cazurile conjugale raportate (Jellinger, 1972; Heiss, 1973), cu apariție practic concomitentă, s-ar datora mai degrabă unei infecții simultane, și nu unei transmiteri de la un soț la celălalt.

Virusul a fost găsit în ganglionii limfatici, ficat, splină, rinichi, plămîn, cornee și lichidul cefalorahidian.

Dar creierul și măduva spinării au titruri de infecțiozitate mult mai ridicate.

Deși riscul de contagiune pentru personalul medical nu este important, totuși măsurile de profilaxie sînt necesare, cu atît mai mult, cu cît virusul este rezistent la multe mijloace de sterilizare.

După cercetările lui Gajdusek și colab. (1977), fierberea, iradierea prin ultraviolete, alcoolul (70°) nu distrug virusul. De asemenea, preparatele anatomice fixate în formol 10% păstrează capacitatea de contaminare, deoarece virusul nu este inactivat. În schimb, sterilizarea prin autoclav la 121° și 20 atmosfere, hipocloritul de sodiu 5%, permanganatul de potasiu 0,03%, soluțiile de alcool iodat, fenolul au o acțiune eficientă.

Electrozii sub formă de ace vor trebui autoclavați sau nu se vor mai folosi. Întrucît orice demență progresivă la adult, neprovocată de o tumoră, poate fi suspectată de CJ, nu se vor admite asemenea persoane pentru donarea de sînge sau alte țesuturi.

Etiologia virală a bolii CJ nu este încă dovedită prin studii ultrastructurale. Formațiuni tubulare intranucleare, asemănătoare nucleocapsidelor paramixovirusurilor, au fost observate (Vernon, 1970; Dona, 1973), dar testele serologice și de imunofluorescență nu au dat rezultate pozitive pentru vreunul dintre paramixovirusurile umane folosite (Allen și colab., 1971).

În afară de tratamentul profilactic schițat mai sus, nu se poate vorbi de un tratament curativ deocamdată; administrarea de L-Dopa ar fi justificată ca medicație simptomatică în formele predominant extrapiramidale.

5.9.2. TULBURĂRI METABOLICE

R. BULANDRA și I. CINCA

5.9.2.1 ENCEFALOPATIA (COMA) HEPATICĂ

Manifestările neurologice ale bolilor hepatice vor fi amintite pe scurt, insistând mai mult asupra simptomelor de tip extrapiramidal care fac parte din contextul clinic.

Termenul de comă hepatică nu reprezintă decât stadiul final evolutiv și de aceea este preferabil să se folosească denumirea de „encefalopatie” pentru tabloul complet al tulburărilor cerebrale organice acute sau cronice.

Etiologie. Simptomele neurologice pot fi consecința unei insuficiențe hepatice sau a unei tulburări circulatorii portale și hepatice.

Pericolul real în insuficiența hepatică îl constituie agravarea rapidă a acesteia prin infecții intercurrente, dietă hiperproteică, hemoragii în tractul gastrointestinal, administrarea de morfină sau barbiturice etc. La acești bolnavi, se produce de obicei o hiperamoniemie, iar imposibilitatea ficatului de a detoxifia sângele portal reprezintă un fenomen important în producerea comei hepatice, cu toate că rolul exact al amoniacului nu este clarificat. Asemenea complicații apar în hepatita virală, ciroza hepatică, șuntul porto-cav. Într-adevăr, șuntarea singelui portal din ficat pare să fie principalul factor patogenetic în producerea encefalopatiei.

Dar la unii bolnavi cu o comă severă, nivelurile de amoniemie nu sînt prea ridicate și, invers, există cazuri de hiperamoniemie marcată fără tulburări neurologice accentuate.

Este probabil că și alte modificări metabolice intervin în mecanismul patogenetic: alterări ale metabolismului hidraților de carbon, alcaloza respiratorie, hipopotasemie, deficit în magneziu, sinteză insuficientă a unor nucleozide (citidina, uridina), precursori ai serotoninei, retenția de bilirubină, porfirine etc.

Simptomatologie. Bolnavii hepatici cu ocluzie portală pot prezenta episoade de obnubilare a conștienței, comă, tremurătură a membrelor superioare cu aspect de „bătaie de aripi”, contracții musculare mioclonice, tulburări de vorbire și de vedere. Unii sînt internați în servicii de psihiatrie, din cauza simptomelor mintale accentuate.

Simptomatologia se caracterizează prin variabilitatea ei în timp. Adeseori înaintea comei se observă o *perioadă de prodrome*, care asociază *tulburări neurologice* și *tulburări psihice*.

Semnele neurologice constau din tremurături și hipertonie.

Tremurătura descrisă sub denumirea de „flapping-tremor” sau „asterixis” se observă în poziția brațelor întinse și este reprezentată de o flexie bruscă a mîinii din articulația pumnului, în direcția forței gravi-

taționale, urmată de o imediată revenire la poziția inițială, neutră. Acest fenomen se repetă cu aproximație la intervale regulate și a fost asemănat cu un „filfiit de aripi”.

S-a demonstrat prin electromiografie că mișcarea de flexie este de fapt o cădere a mâinii sub influența gravitației ca urmare a absenței contracției musculare, deoarece există o fază de liniște electrică pe traseul electromiografic ce persistă 50—70 m/sec. După perioada de silențiu electric, urmează o descărcare bruscă de voltaj crescut, care corespunde mișcării de revenire a mâinii la poziția inițială.

Asterixis-ul are deci caracterele unei tremurături de postură, dar, spre deosebire de tremorul cerebelos, dispare în cursul unei mișcări voluntare. Nu apare în repaus și nu se observă în somn.

Pe lângă acest aspect tipic, tremurătura poate îmbrăca și o altă formă, mai rară, de tremor al degetelor de tip oscilator și de amplitudine variabilă sau un alt tip de tremor individual al degetelor, total nesistematizat.

Hipertonia este plastică și regulată, asemănată cu o „țeavă de plumb”. Adesea se atenuează după câteva manevre de mobilizare.

În unele cazuri se observă clonusul rotulei, reflexe osteotendinoase exagerate, reflexe de apucare forțată, ocazional semnul Babinski și convulsii.

Tulburările psihice cuprind tulburări de conștiință și modificări de afectivitate.

Alterările conștiinței se manifestă inițial doar printr-o alterare de vigilență, care este însoțită de o scădere a atenției și de somnolență. Ulterior se instalează o adevărată confuzie mintală, cu false recunoașteri, dezorientare temporo-spațială.

Automatismele motorii merg de la simpla ambulație fără scop, pînă la marea agitație psihomotorie, realizînd „nebunia hepatică”.

Tulburările timice au la bază indiferența afectivă. Sînt variabile și pot fi cuprinse între euforie stupidă — la un pol — și agresivitate la celălalt.

Pe lângă aceste tulburări neurologice și psihice, se observă o anorexie și o oligurie, ca și mirosul particular al halenei, care realizează clasicul „*fetor hepaticus*”, dar care nu apare decît cu totul inconstant.

Acestei perioade prodromale îi urmează în general *coma propria-zisă*. Este vorba de o comă calmă, adesea cu mișcări neordonate. Respirația este profundă și lentă, temperatura normală, pulsul rapid, tensiunea arterială uneori scăzută. Examenul este sărac: nu se notează semne de localizare. Uneori, se observă contracturi musculare intermitente și convulsii localizate.

Reflexele tendinoase sînt adesea exagerate și se poate nota un Babinski bilateral.

Cînd contracturile predomină pe mușchii paravertebrali, se realizează o formă pseudomeningiană, cu LCR clar și fără modificări semnificative.

Evoluția comei hepatice este foarte variabilă. Uneori progresează liniar spre exitus, alteori spre o rezoluție mai mult sau mai puțin rapidă și, alteori, în sfîrșit, sînt perioade alternante de accentuări ale comei și restabiliri ale conștiinței.

Un prognostic grav este indicat de stările comatoase profunde, care se prelungesc mai mult de 5 zile și se însoțesc de icter, hiponatremie importantă și azotemie ridicată.

Forme clinice. Encefalopatia hepatică poate fi acută, în majoritatea cazurilor, sau subințrântă, când se succed de-a lungul anilor puseuri acute. Între aceste perioade de acutizare există permanent tulburări neurologice și/sau psihice.

Se disting 3 stadii ale encefalopatiei hepatice:

Stadiul I — este caracterizat printr-un *asterixis*, fără simptome psihice importante, ci cu ușoare alterări de tip bradipsihie, scăderea atenției, greșeli de calcul, spre exemplu.

Stadiul II — este definit prin prezența elementelor sindromului confuzional: dezorientare temporo-spațială și, uneori, intoxicație prin cuvinț. *Asterixis*-ul poate fi sau nu evident.

Stadiul III — se caracterizează prin existența comei, căreia i se descriu patru stadii în raport cu profunzimea ei: coma este ușoară dacă mișcările spontane sînt prezente; este de intensitate medie când aceste mișcări lipsesc și devine treptat mai gravă odată cu instalarea spasticității de decerebrare; o ascensiune termică cu tahicardie, apariția crizelor epileptiforme anunță adesea intrarea în faza terminală.

După existența sau nu a factorilor declanșanți prezenți înaintea apariției encefalopatiei hepatice, se deosebesc: *forme posthemoragice*, *forme asociate unei infecții*, *forme postchirurgicale* (encefalopatia apare rapid după o intervenție, oricare ar fi tipul ei), *forme post-anastomotice* (anastomoză porto-cavă), *forme asociate unei tulburări metabolice*: $\text{Na}^+ = 120 \text{ mEq/l}$ și/sau $\text{K}^+ = 2 \text{ mEq/l}$ și/sau uree $= 2 \text{ g/l}$ și/sau glicemie $0,50 \text{ g/l}$ (dacă tulburările neuropsihice persistă 12 ore după corectarea hipoglicemiei).

Examene paraclinice. Probele biochimice sînt dominate de studiul amoniemiei. După cum am mai amintit, corelația dintre nivelul amoniemiei sanguine, starea clinică și traseul EEG este adesea imperfectă.

Celelalte examene complementare au un mai mic interes.

Ureea sanguină este adesea crescută în cursul evoluției terminale; ea se însoțește de oligurie, care poate fi explicată printr-o cădere prelungită a tensiunii arteriale. Sodiul sanguin este scăzut, potasiul însă poate crește în perioada terminală, glicemia este rareori scăzută, testele hepatice rămîn identice cu testele anterioare comei.

Examenul electroencefalografic are un interes deosebit din punct de vedere diagnostic și, de asemenea, pentru prognosticul afecțiunii. Modificările EEG sînt în linii mari paralele cu amoniemia; la început se observă o tendință spre activitate *theta*, iar în comă apare un *delta* de voltaj crescut. Dar la bolnavii cu insuficiență hepatică și cu puseuri de encefalopatie în antecedente se pot observa alterări de tipul unei bradiritmii, cu unde *theta* grupate, predominînd de obicei parieto-occipital, în afara oricăror manifestări clinice (Bulandra, Diana Popescu, 1970). Acest fapt indică valoarea prognostică a traseului EEG, modificările respective ameliorîndu-se prin tratamentul cu tetraciclină.

Urmărirea modificărilor EEG preoperator și postoperator prezintă semnificații prognostice în legătură cu apariția și evoluția encefalopatiei porto-cave.

NORMAL

- ar.

F-C stg.

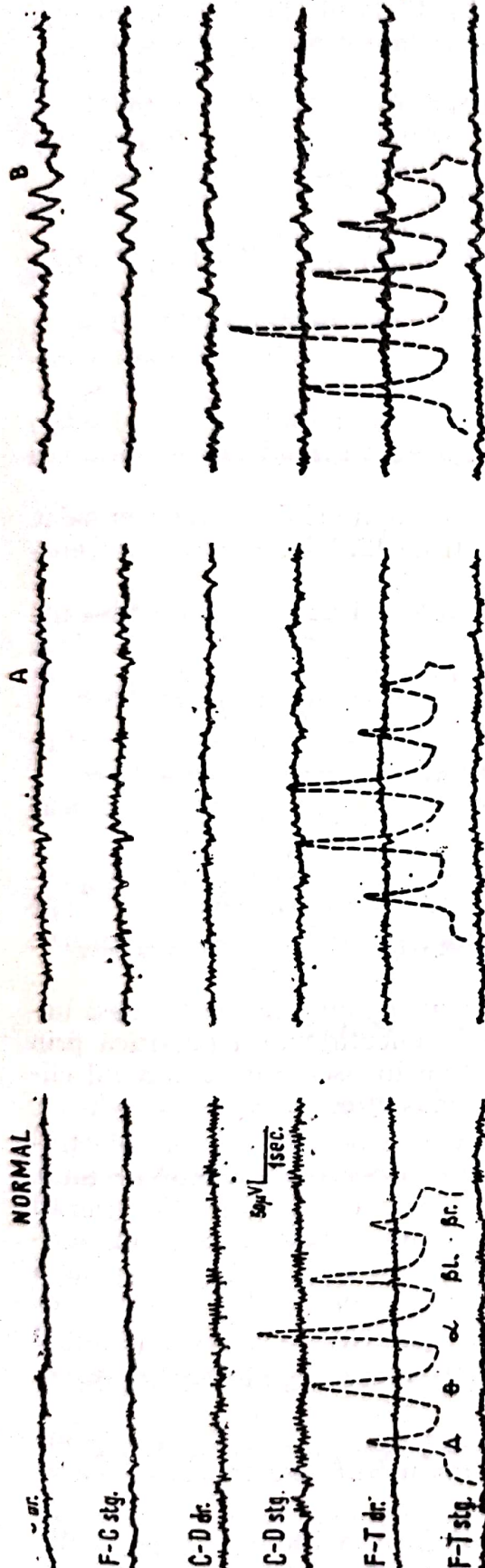
C-D dr.

C-D stg.

F-T dr.

F-T stg.

50 μ V
1 sec.



E

D

C

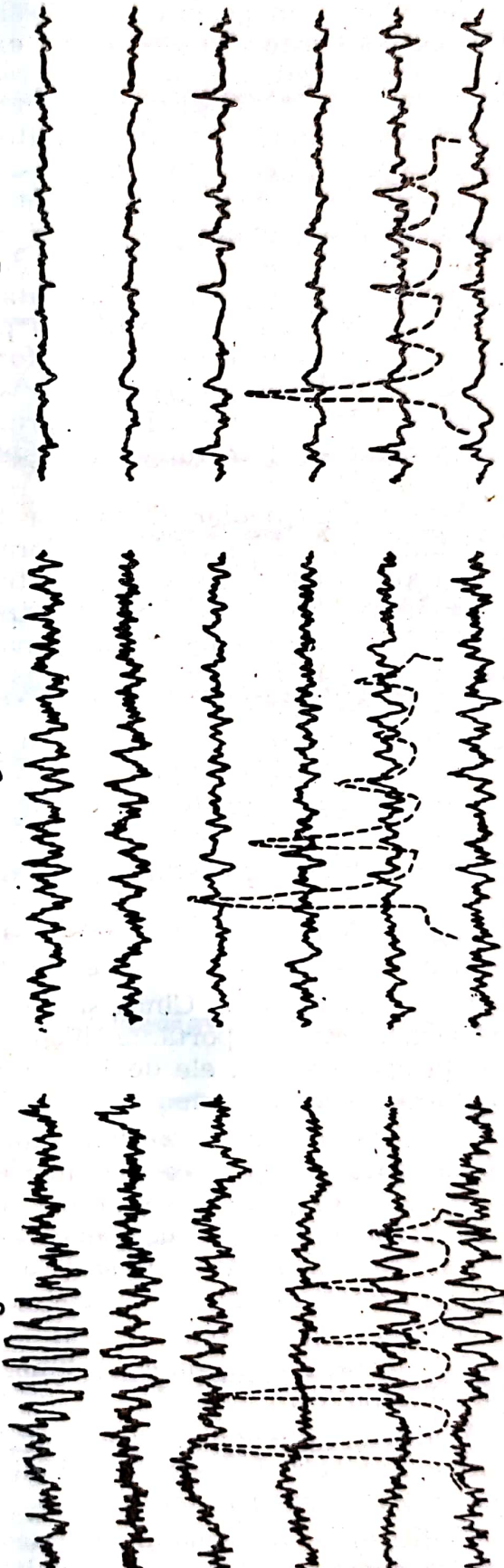


Fig. 207 — Dinamica modificărilor EEG în encefalopatia hepatică:

A — ritm ușor încetinit și instabil; B — ritm mult încetinit; activitate *theta* subcontinuuă; activitate *delta* intermitentă frontal; C — activitate *theta* lentă și *delta* continuuă, generalizată, grefată de explozii de unde *delta* monomorfie sau polimorfie, de amplitudine crescută, cu predominanță anterioară de alură pseudoritmică și de morfologie trifazică; D — activitate similară celei din stadiul C, cu lipsa undelor *theta*; E — activitate *delta* generalizată, continuuă, monomorfă (1–3 c/sec.), cu amplitudine descrescândă.

Se adoptă, în general, clasificarea în 4 stadii pentru anomaliile EEG: stadiul I este reprezentat de existența unor ritmuri *theta* diseminate, supraadăugate ritmului *alfa*, reactivitatea acestuia din urmă fiind slabă; în stadiul II ritmul *alfa* este amestecat cu ritmuri *theta* abundente și cu câteva ritmuri *delta* de amplitudine moderată diseminate (fig. 207 A—E).

Aceste două stadii nu sînt specifice encefalopatiilor porto-cave. În schimb, stadiile următoare — III și IV — sînt mai caracteristice.

Stadiul III comportă bufeuri de unde *delta* de mare amplitudine, monomorfe, cu predominanță bifrontală.

Aceste bufeuri sînt despărțite prin perioade de liniște relativă, în cursul cărora traseul este plat sau format dintr-o activitate *theta* de mic voltaj.

Stadiul IV se caracterizează prin unde *delta* și *theta* difuze. Undele *delta* se regăsesc de-a lungul întregului traseu în mod permanent sau semipermanent.

Aspectul particular al undelor lente *delta* merită să fie semnalat. Aceste unde au o formă triunghiulară sau trapezoidală, adesea cu creneluri, care pot fi denumite bifide sau trifide.

Unda trifazică este formată dintr-o undă bifazică urmată de altă undă. Vîrfurile bifazice comportă o primă fază scurtă și ascuțită și o a doua fază mai lentă, mai turtită și de sens opus față de prima. Unda este totdeauna foarte vizibilă și amplă.

Este vorba de un vîrf-undă particular care se deosebește de vîrfurile epileptice, în care amplitudinea vîrfurilor și a undei este aceeași.

Undele lente se diferențiază de undele lente din somnul fiziologic, deoarece ele nu se însoțesc de fusuri.

Observația undelor trifazice de acest tip ar fi obișnuită în coma hepatică, dar nu absolut specifică; alterări EEG similare apar și în alte tulburări metabolice grave însoțite de comă, ca și în alte boli difuze, degenerative, sau inflamatorii cerebrale.

În concluzie, după Cincă și colab. (1975), anomaliile EEG, deși ne-caracteristice, au o importanță diagnostică în encefalopatia hepatică prin frecvența apariției lor; ele devin semnificative în asociere cu tabloul clinic și cu creșterea amoniei în sângele venos (fig. 208).

Lipsa de corelație observată uneori între aspectele clinice, electroencefalografice și biologice se datorează unei evoluții decalate în timp, astfel că, la o examinare simultană unică, cele trei categorii de alterări pot să nu fie paralele; dar urmărirea perioadelor evolutive arată existența unor modificări asociate și de același sens, traseul EEG fiind primul alterat și ultimul normalizat în cursul unui puseu clinic (fig. 209 a, b, c).

După Cincă și colab. (1975), analiza spectrală a EEG și studiul somnului nocturn aduc date suplimentare prețioase în aprecierea encefalopatiei hepatice.

Anatomie patologică. La nivelul ficatului nu se notează decît leziunile afecțiunii cauzale. Aceste leziuni nu sînt modificate în cursul encefalopatiei porto-cave (fig. 210 a, b, c).

Modificările neuropatologice se observă în ariile cu o populație neuronală densă în cortex, ganglionii bazali, talamus, trunchiul cerebral

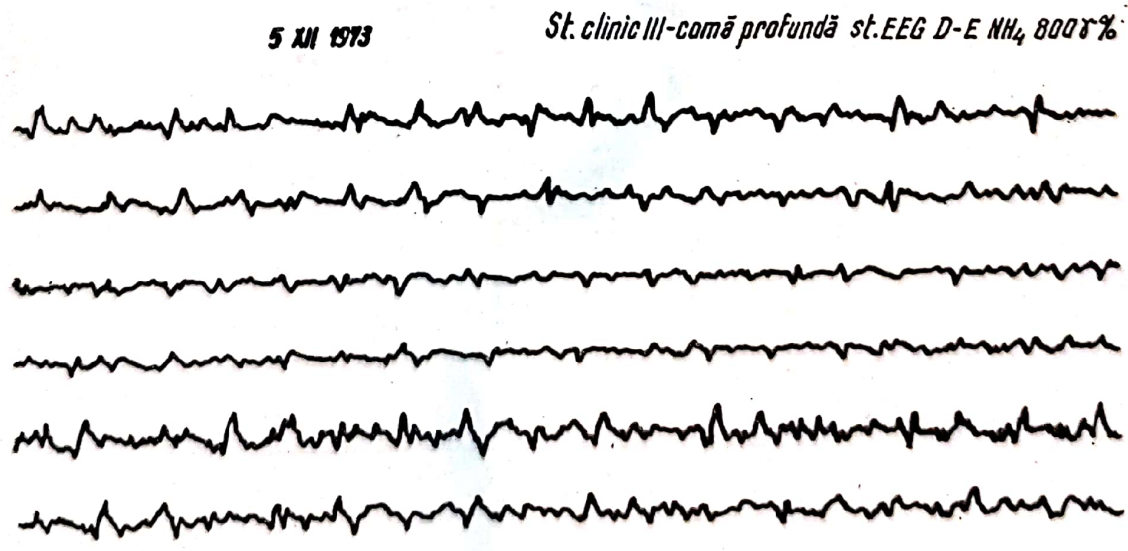
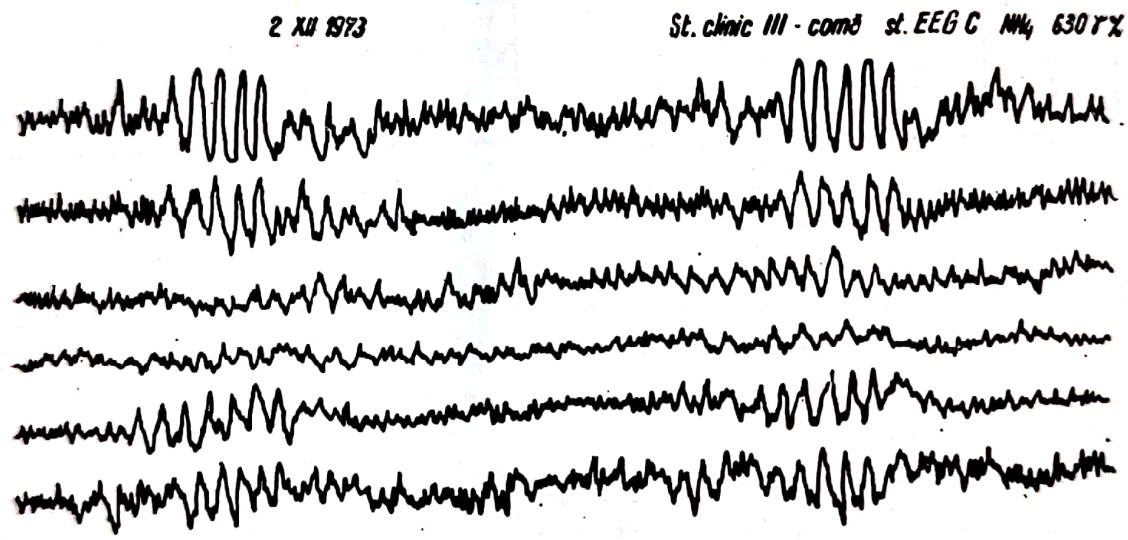
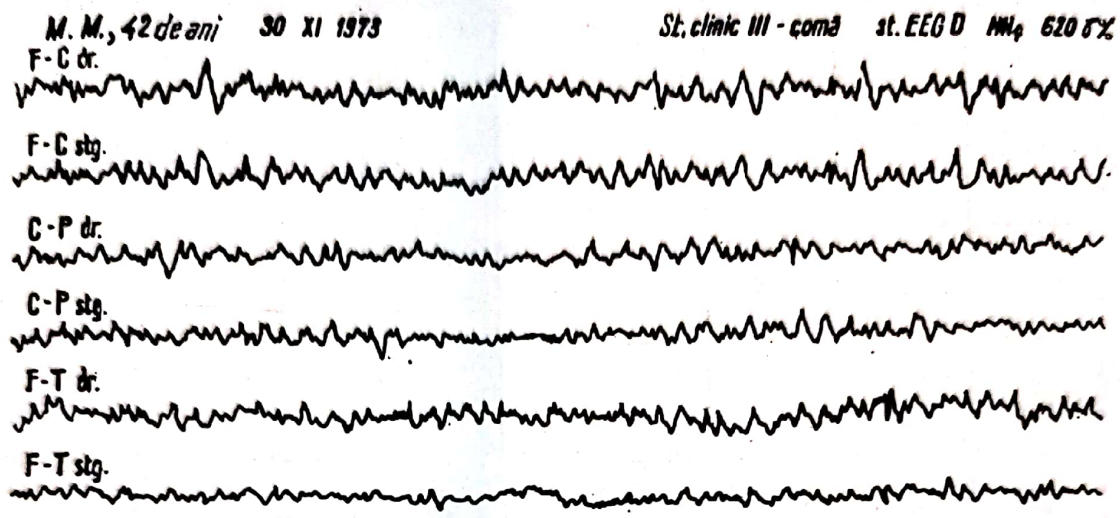


Fig. 208 — Dinamica modificărilor EEG, în funcție de stadiul clinic și nivelul amoniemiei în encefalopatia hepatică.

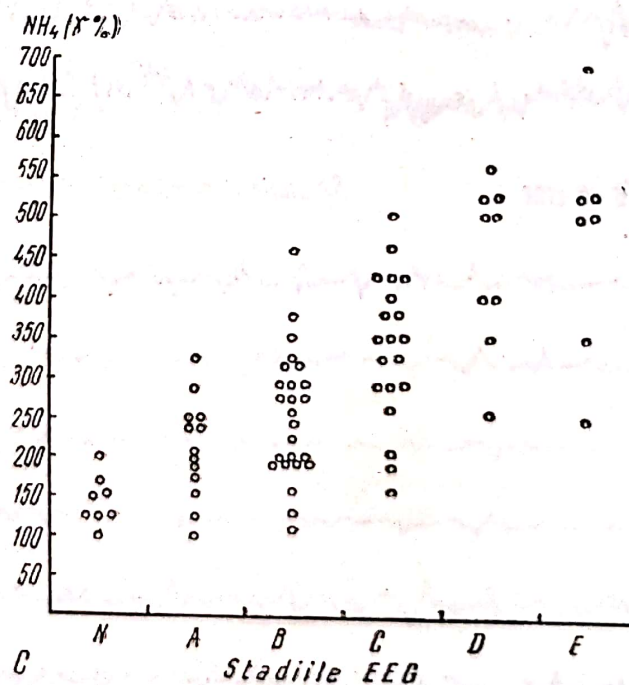
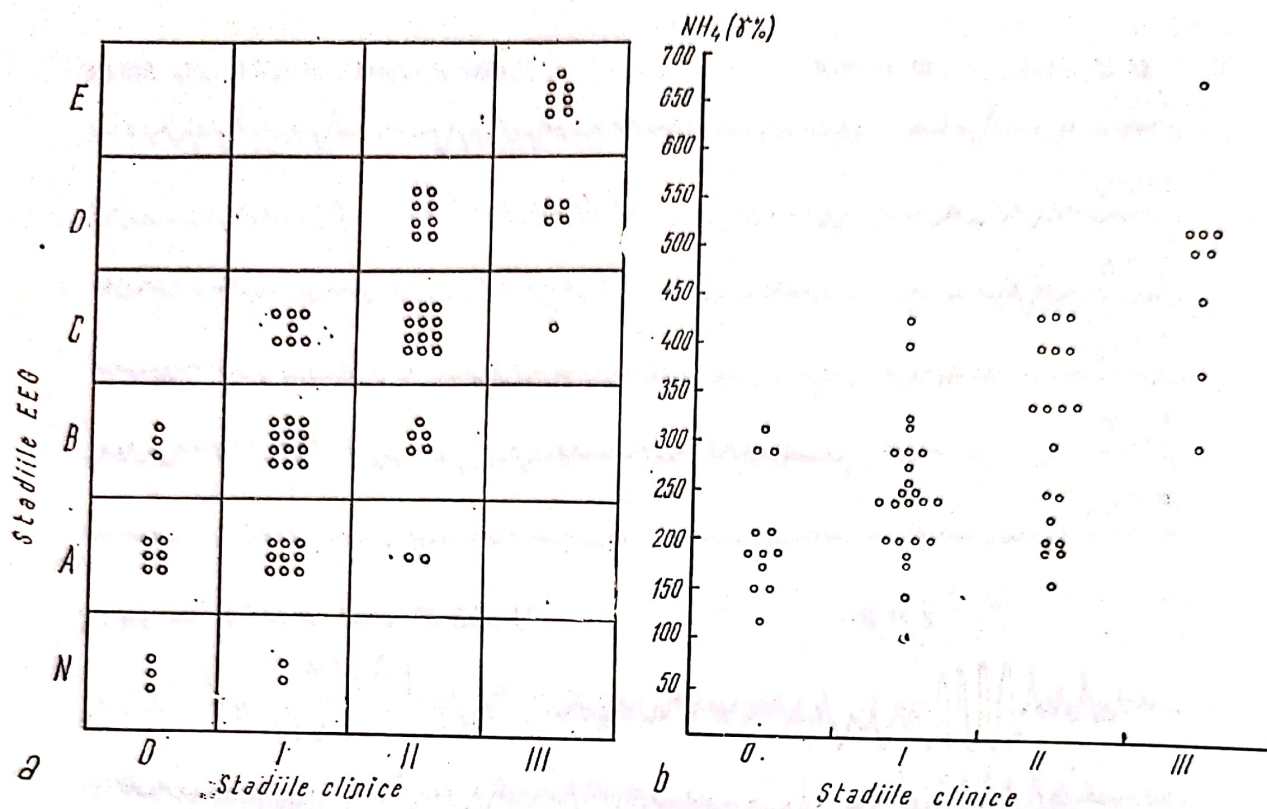


Fig. 209 — Encefalopatie hepatică. Corelațiile dintre stadiile clinice și cele EEG (a), dintre stadiile clinice și nivelul seric al amoniemiei (b) și dintre stadiile EEG și nivelul seric al amoniemiei (c).

Fig. 210 — Encefalopatie hepatică. Secțiune din cortexul frontal (colorație Nissl — parafină; $\times 600$):

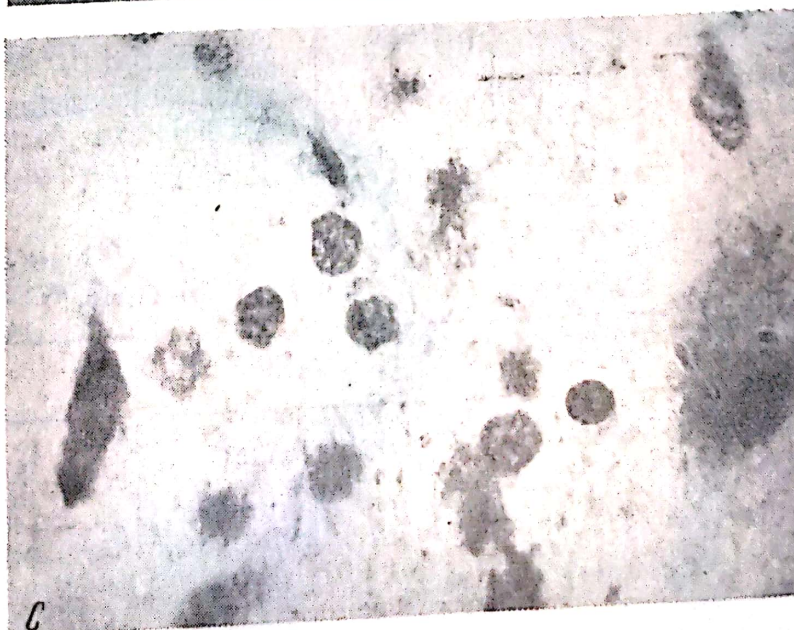
a — numărul crescut de astrocite, dispuse în șiruri de 4—5 celule;



b — astrocite gigante cu nucleu mărit;



c — numărul și dimensiunile normale ale astrocitelor.



și cerebel (fig. 211 și 212). Se remarcă de asemenea o creștere în volumul și numărul astrocitelor protoplasmatic (tabelele XXIII și XXIV). Neuronii straturilor corticale profunde prezintă alterări difuze. Aceste modificări neuropatologice nu sînt specifice.

Tratament. Tratamentul se bazează pe principiile generale de terapie a comelor. În plus, tratamentul are drept scop să prevină tulburările neuropsihice, suprimînd formarea amoniului în tractul intestinal prin dietă hipoproteică, purgative, clisme, chimioterapie.

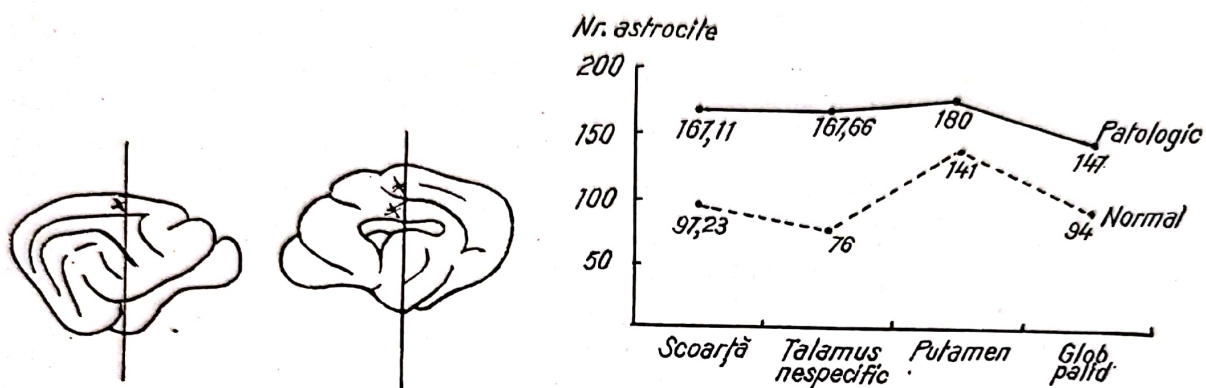


Fig. 211 — Modificări cariometrice ale astrocitelor în encefalopatia hepatică experimentală: nivelul secțiunii (linie) și circumvoluțiile (X) studiate pentru cariometrie.

Fig. 212 — Grafic reprezentînd modificări cariometrice ale astrocitelor.

Volumul nuclear maxim (u^3)*

TABELUL XXIII

	Normal		Patologic	
Scoarță cerebrală	253,82	150—380	266,64	212,66—441,66 (522)
Talamus nespecific	221,86	169,29—300,96	297,74	198,3—475,29 (522,5)
Putamen	219,66	169,29—300,96	312,91	313,36—423,16 (465,52)
Glob palid	200,28	150,48—300,96	329,32	231,4—423,2 (423,2)

* Calculate: 60 cîmpuri în scoarța cerebrală
20 cîmpuri subcortical

Numărul astrocitelor*

TABELUL XXIV

	Normal		Patologic	
Scoarță cerebrală	97,83	92,101	167,11	150—201,50
Talamus nespecific		78	167,33	
Putamen		141	180	
Glob palid		94	147	

* Calculate: 30 de cîmpuri în scoarța cerebrală
10 cîmpuri subcortical

Numeroase procedee terapeutice au fost întrebuințate, dar numai puține au fost testate și controlate.

Regimul sărac în proteine și neomicina pentru sterilizarea colică sînt recunoscute ca metode eficace, dar încă nu definitiv probate prin studii de control. S-au făcut încercări de alterare a florei colice prin *Lactobacillus acidophilus*, dar rezultatele favorabile nu au fost constante.

Inhibitorii ureazei au produs o scădere a amoniemiei, dar fără să modifice tabloul clinic.

A fost propusă și excluderea colică la bolnavii cu encefalopatie hepatică recidivantă rezistentă la tratamentele medicale; mortalitatea importantă limitează însă indicațiile intervenției.

Lactuloza ar permite controlarea episoadelor acute de encefalopatie, în administrare prelungită, ca și neomicina, avînd astfel și o acțiune preventivă; α -cetoglutaratul de ornitină scade amoniemia, însă rămîne fără efect asupra simptomatologiei (Maurice Jacqueline, 1975).

S-au mai folosit și alte substanțe din ciclul Krebs, cu scopul de a scădea amoniemia: arginina, administrată intravenos, ar fi eficace uneori; după Fodor și Popescu (1975), tratamentul cu acid aspartic ar normaliza amoniemia, ameliorînd totodată și starea conștienței în comele hepatice. În sfîrșit, s-a folosit și L-Dopa, avînd în vedere ipoteza existenței unui fals neurotransmițător adrenergic în encefalopatia hepatică, dar eficacitatea nu a fost încă dovedită.

5.9.2.2. ENCEFALOMIELITA NECROZANTĂ SUBACUTĂ A COPILĂRIEI

R. BULANDRA

Este o boală a copilului care poate apărea în primii doi ani de viață, dar se poate manifesta și mai tîrziu, la copiii mai mari, și foarte rar la adult (Sipe, 1973). Sînt de obicei forme familiale cu transmitere recesivă. S-au descris forme cu evoluție acută, subacută și cronică.

Simptomatologie și evoluție. După naștere copilul este normal, dar ulterior se observă o întîrziere în dezvoltarea motorie și intelectuală și apar o serie întregă de tulburări neurologice: dificultate în deglutiție și masticatie, vărsături, hipotonie sau spasticitate, oftalmoplegii, nistagmus, ataxie, atrofie optică, mioclonii, convulsii, coreo-atetoză, tulburări de conștiență, hemiplegie, neuropatii periferice; unii copii devin surzi și orbi.

Boala progresa de obicei, deși s-au notat și remisiuni. Evoluția poate deveni acută, apărînd tulburări respiratorii.

Majoritatea copiilor exitează după 6 luni sau mai mult, puțin mor în decurs de două săptămîni și aproximativ 1/4 au remisiuni spontane tranzitorii (Pincus, 1972).

Leziunile anatomopatologice au o distribuție asemănătoare cu alterările din encefalopatia Wernicke.

Sînt leziuni simetrice în ganglionii bazali și în trunchiul cerebral. Cel mai frecvent interesate sînt substanța cenușie periapeductală și placa coliculară, tegmentul punții și bulbului, substanța neagră, striatul, talamusul medial, nucleii dinți.

Există leziuni și în cortexul cerebral și cerebelos și în măduva spinării; substanța albă a corpului calos, centrul oval și tracturile optice sînt de asemenea atinse.

Microscopic, este vorba de dispariții ale celulelor nervoase și ale prelungirilor lor, cu necroză totală sau subtotală și uneori cavitătară, cu degenerări ale tecilor mielinice și reacție secundară microglială și astrocitară. Citeodată se observă proliferări vasculare în zonele interesate.

Deoarece leziunile anatomice și simptomele de oftalmoplegie, nistagmus și ataxie amintesc encefalopatia Wernicke, s-a crezut că boala ar fi o variantă infantilă a acestei encefalopatii, legată de asemenea de un deficit de tiamină.

Creșterea piruvaților ar constitui un argument în acest sens, dar pe de altă parte nu se observă la copii semne de denutriție, iar administrarea de tiamină nu are efect terapeutic. S-a presupus că ar interveni o tulburare în decarboxilarea piruvaților, din cauza unui deficit al enzimei piruvatdecarboxilaza.

Encefalomielopatia subacută necrotică descrisă de Leigh (1950) se datorează de fapt prezenței unui factor inhibitor în urină, sînge și LCR, care inhibă activitatea unei enzime, anume a tiamin-pirofosfat-ATP-fosforil-transferazei, făcînd imposibilă formarea de tiamintrifosfat (TTP) din tiaminpirofosfat (TPP) (Pincus și colab., 1969).

S-a arătat că tiamintrifosfatul (TTP) este un component important, din punct de vedere funcțional, al structurii membranei axonale (Eichenbaum și Cooper, 1971; Pincus, 1972).

Această descoperire a factorului inhibitor enzimatic apare deosebit de utilă pentru diagnostic, deoarecece acesta este dificil de stabilit în cursul vieții din cauza variațiilor în tabloul clinic și aspectului simptomatic total necaracteristic, putînd fi provocat de numeroase alte etiologii.

Pincus și colab. (1974) au cercetat valoarea unui test urinar, care permite evidențierea inhibiției fosforiltransferazei în cazurile atinse de boală.

Ar exista și rezultate fals-pozitive cam în 6,40% din cazuri. După autori, testul urinar este folositor clinic și mai de valoare pentru a elimina boala, decît pentru a stabili diagnosticul. Purtătorul heterozigot poate fi detectat prin acest test (Murphy, 1973).

Dar tulburările metabolice nu sînt limitate la sistemul nervos; există tulburări ale metabolismului aminoacid (histidina, alanina etc.), o scădere a piruvatdecarboxilazei hepatice.

O ataxie intermitentă cu deficit în piruvatdecarboxilază și hiperalaninemie a fost considerată ca o formă de encefalomielopatie necrotică subacută (Lonsdale și colab., 1969).

Importanța tulburării metabolismului intermediar în multe organe determină anomalii ale pielii, cordului, hematopoiezei, funcției suprarenale și creșterii somatice (Crosby și Chou, 1974). Uneori, se observă și o miopatie scheletică sau cardiomiopatie.

Nu există un tratament curativ; utilizarea tiaminei sau a derivaților de tiamină nu provoacă decît o ameliorare de scurtă durată, după care agravarea continuă, cu toată terapia masivă (Pincus și colab., 1973).

5.9.3. AFECȚIUNI DEGENERATIVE

R. BULANDRA

5.9.3.1. BOALA HALLERVORDEN-SPATZ

Hallervorden și Spatz (1922) au observat boala la 5 copii de sex feminin aparținând aceleiași familii (S.). Debutul s-a situat între 7 și 9 ani, manifestându-se prin tulburări de mers, determinate de o deformare a piciorului și de o rigiditate a membrilor inferioare. Ulterior au apărut, în toate cazurile, o disartrie progresivă și o deteriorare mintală.

La unul dintre copii s-au produs mișcări coreo-atetozice, tulburări de deglutiție, hipertonie a mușchilor cervicali și a musculaturii membrilor. În două cazuri s-au dezvoltat atrofii musculare și la un copil s-au notat semne piramidale. Exitusul s-a produs după un interval de timp variabil, la vârste cuprinse între 16 și 27 de ani.

Examenul neuropatologic al creierului a evidențiat chiar la examenul macroscopic o colorare evidentă, caracteristică, brună-ruginie, a globului palid și a zonei reticulate a locului niger. S-a dovedit că pigmentarea se datora unor depozite de fier și calciu, care erau considerate de către Hallervorden și Spatz drept produse normale de metabolism acumulate în cantități crescute. Deoarece exista și o demielinizare a globului palid moderată, autorii au asemănat boala descrisă cu *status dismielinisatus* (C. și O. Vogt), mai ales că și simptomele clinice, observate în *status dismielinisatus* — coreo-atetoză și spasme progresive în copilărie — corespundeau tabloului afecțiunii Hallervorden-Spatz.

Ulterior, însă, Hallervorden și-a revizuit părerea și a renunțat la identificarea bolii, pe care o descrisese, cu *status dismielinisatus*.

Cu timpul au fost raportate și alte cazuri familiale, precum și cazuri sporadice.

Până în prezent au fost observate aproape 40 de cazuri familiale.

Boala începe în general între 7 și 12 ani, având o durată evolutivă între 8 și 18 ani.

Simptomatologia constă din spasticitate cu debut la membrele inferioare, disartrie, deteriorare mintală și picior diform.

În peste 50% din cazuri se observă mișcări coreo-atetozice și tremurături sau mișcări distonice; de asemenea, în jumătate din observații se semnalează simptome piramidale, tulburări de vedere, determinate de o pigmentare retiniană sau de atrofia nervului optic. Uneori, bolnavii prezintă tulburări de deglutiție, atrofii musculare și disdiadocokinezie.

Anatomopatologic, pe lângă reacția pigmentară palido-nigrică cu leziuni degenerative slabe, proliferare glială și o oarecare demielinizare palidală, se observă prezența unor tumefacții sau dilatări locale ale fibrelor nervoase, mai numeroase în nucleul subtalamic Luys, dilatări denumite „corpi sferoizi”. În plus, se notează degenerări celulare în cortexul cerebral și în stratul celular Purkinje din cerebel.

Corpii sferoizi sînt probabil dilatări axonale, iar Seitelberger, care le-a observat și studiat în unele stări degenerative neurologice cu debut la sfîrșitul primului an de viață, a descris o entitate morbidă pe care a denumit-o „*degenerescența neuroaxonală infantilă*” (1952). Caracterul anatomic constă tocmai din prezența unor monstruoase dilatări axonale în substanța cenușie a sistemului nervos central, și anume în trun-

chiul cerebral, precum și dintr-o demielinizare a globului palid și a unor fascicule medulare (piramidal, Goll, spinocerebelos). Se semnalează și o demielinizare a nervilor optici.

Boala începe între 20 și 36 de luni, la copii de ambele sexe, și evoluează între 1 și 12 ani. Se observă o întârziere în dezvoltare, tulburări de mers, cu o ataxie posibil explicată prin lezarea coarnelor și cordoanelor posterioare ale măduvei. Pot apărea semne piramidale, deteriorare psihică progresivă, amauroză cu atrofie optică, pareze oculare, nistagmus, surditate.

Seitelberger, care a găsit, prin analiza histochimică a corpiilor sferoizi, prezența de glico- și lipoproteine, susține că aceste dilatări axonale ar fi urmarea unei tulburări a proteinelor neurale.

Cazuri analoge au fost descrise și de Rabinowicz și Wildi (1957) și Cowen și Olmstead (1963).

Punând accentul pe dilatări axonale comune bolii Hallervorden-Spatz și degenerării neuroaxonale, Seitelberger afirmă că aceasta din urmă reprezintă de fapt o formă infantilă a maladiei Hallervorden-Spatz. Și pentru a explica de ce în forma infantilă nu se observă pigmentarea palidală, pe când în boala juvenilă (HS) pigmentarea este prezentă, Seitelberger face apel la existența unei diferențe între momentul debutului și vârsta procesului de „maturare pigmentară” a palidului și a locului niger.

Astfel, în formele infantile — descrise de el —, cu debut înainte de 2 ani, nu există în *palidum* decât lipide sudanofile, pe când în formele „infantile tardive” (cu debut la 3 ani) (Rabinowicz și Wildi), se observă câteva depozite pigmentare, iar în formele juvenile și adulte pigmentările devin foarte abundente.

Această interpretare unicistă care face din boala Hallervorden-Spatz o distrofie proteică neuroaxonală este însă criticabilă. Cowen și Olmstead, de exemplu, susțin că tabloul clinic și patologic al bolii Hallervorden-Spatz se deosebește suficient de cel al afecțiunii descrise de Seitelberger, pentru ca aceasta să fie menținută ca o boală degenerativă aparte, sub denumirea de „degenerescență sau distrofie neuroaxonală”.

Într-adevăr, corpii sferoizi nu sînt întodeauna prezenți în boala Hallervorden-Spatz și nu au fost semnați în trunchiul cerebral, pe când în degenerescența neuroaxonală lipsește leziunea locului niger, iar leziunile axonale sînt masive, predominante (Lyon și Sée, 1963).

În cazurile familiale de boală Hallervorden-Spatz descrise de Urechia (1950), corpii sferoizi tipici lipsesc.

Környey (1964), care a cercetat granulele unor celule balonizate, este de părerea că substanța acumulată la nivelul lor ar fi un complex proteic-polizaharid și emite ipoteza unei relații între boala Hallervorden-Spatz și tezaurismoze.

Szanto și Gallyas (1966) au examinat metabolismul fierului la doi bolnavi și au observat că acest metabolism era normal, dar folosind fier radioactiv au remarcat o activitate crescută, în comparație cu indivizii normali, la nivelul ganglionilor bazali. Acest fapt ar demonstra că fierul încorporat se localizează în zonele sale de stocare cerebrală. Ac-

ativitatea crescută a fierului radioactiv la nivelul ganglionilor bazali poate fi utilizată ca metodă în sprijinul diagnosticului clinic (Vakili și colab., 1977).

Din punct de vedere simptomatic semnalăm ca o variantă „forma mioclonică” a bolii Hallervorden-Spatz, descrisă de Radermecker și Rizzuto (1967).

Trebuie subliniat faptul că cele două alterări considerate caracteristice pentru boala HS, anume acumularea pigmentară și distrofia neuroaxonală, nu sînt deloc specifice, ele putîndu-se întîlni în stări foarte diferite.

Acumulări pigmentare au fost astfel descrise în unele cazuri de neurofibromatoză, meningoencefalite, lipidoze cerebrale, la victimele bombelor atomice de la Hiroshima și Nagasaki, care aveau anemii aplastice grave; leziunile neuroaxonale balonizate au fost semnalate în tabes, scleroza multiplă, scleroza laterală amiotrofică, alcoolismul cronic, în procesele de senescență etc.

Ele au fost reproduse și la șobolani prin avitaminoză E.

Boala Hallervorden-Spatz a pierdut în prezent caracterul inițial de afecțiune bine definită clinic și anatomopatologic și multe cazuri, în special cele sporadice, pot reprezenta forme de trecere sau combinate cu alte boli degenerative. Se poate vorbi în asemenea cazuri mai mult de un sindrom HS, decît de boala propriu-zisă.

Pentru o clarificare nosologică mai precisă, vor fi necesare studii biochimice și ultrastructurale. Pînă la noi rezultate, diagnosticul de boală Hallervorden-Spatz trebuie rezervat cazurilor familiale care corespund genetic, clinic și neuropatologic, cadrului nosologic clasic (Wigboldus și Bruyn, 1968).

5.9.3.2. CALCIFIEREA STRIO-PALIDO-DENTATĂ (BOALA FAHR)

Denumită și calcifierea familială a ganglionilor bazali, boala Fahr reprezintă o stare ereditară asociată depunerii de calciu în pereții vaselor din nucleii dinți și lenticulari.

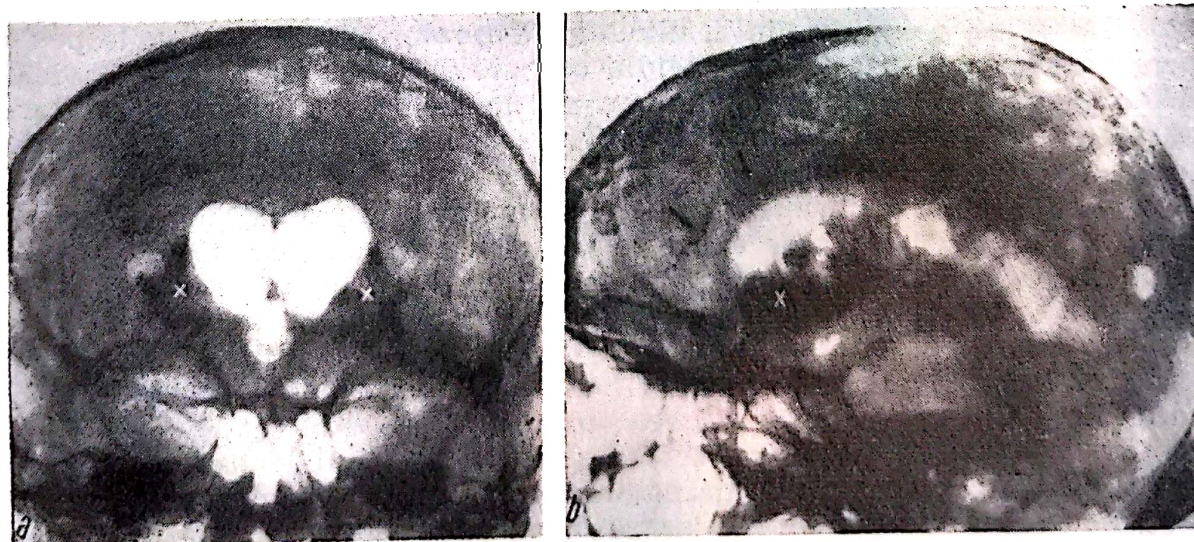


Fig. 213 — Pneumoencefalografie: calcifieri în ganglionii bazali (X):
a — incidența din față; b — incidență din profil.

Degenerarea strio-palido-dentată este corelată cu hipoparatiroidismul, deși unii bolnavi nu au nici o deficiență paratiroidiană decelabilă.

Tabloul clinic debutează în prima decadă a vieții sau între 30 și 50 de ani (fig. 213, a, b). El cuprinde o simptomatologie bogată: pares-tezii, deteriorare mintală cu fenomene psihiatrice polimorfe, disartrie, crize epileptice, simptome extrapiramidale (coree, atetoză, hipotonie, rigi-ditate, parkinsonism), semne cerebeloase (ataxie, disdiadocokinezie, dis-metrie, asinergie), hipertensiune intracraniană cu edem papilar, modifi-cări EEG, alterări cutanate, oculare, osoase, aspecte radiologice tipice ale calcifierilor cerebrale.

5.10. MANIFESTĂRI NEUROLOGICE CE POT FI DETERMINATE ȘI DE TULBURĂRI SAU LEZIUNI EXTRAPIRAMIDALE

N. NINOSU și I. CINCĂ

5.10.1. TREMORUL ESENȚIAL

Tremorul esențial este o boală familială transmisă autosomal-domi-nant cu penetrație incompletă.

Tremurătura apare uneori de la naștere, dar mai frecvent, ea se manifestă abia în cursul adolescenței sau la adultul tânăr. Există însă și forme cu debut în senilitate.

În afară de simptomul reprezentat de tremor, nu se observă în ge-neral alte semne neurologice și boala, cunoscută sub denumirea de tre-mor esențial benign sau *maladia Minor*, nu se asociază în general altor afecțiuni neurologice. Formele în care pe lângă tremurătură apar și alte simptome ar trebui considerate ca boli neurologice supraadăugate unei tremurături esențiale (Ashenhurst, 1973).

Tremurătura este posturală, absentă în repaus, dar exagerată de mișcările voluntare, având astfel și un caracter intențional asemănător cu tremurătura cerebeloasă.

De obicei se manifestă la nivelul membrelor superioare, unde poate persista, fără a difuza la alte regiuni corporale, de-a lungul întregii vieți. Alteori, capul și pleoapele sînt cuprinse de tremor și oricare parte cor-porală poate fi atinsă: membrele inferioare, limba, mandibula, laringele producînd o voce tremurată.

Cînd tremorul începe să apară la un membru superior și celălalt este încă indemn, se poate evidenția totuși un tremor subclinic, înregis-trînd la nivelul membrului aparent neinteresat o tremurătură, care se manifestă pe un fond de tremor fiziologic.

Frecvența tremurăturii variază după caz, dar ea corespunde frec-venței tremurăturii fiziologice la vîrsta respectivă a bolnavului. (Formele infantile au o frecvență de 8 c/sec., la adult frecvența este de 10 c/sec., iar după 50 de ani tremorul este mai lent, ajungînd la o frecvență de 5—6 c/sec., la 70 de ani.) Boala poate rămîne multă vreme staționară, dar în general tinde să progreseze lent în decursul anilor.

Unii bolnavi nu sînt deloc tulburați în activitatea lor de tremură-tură, dacă aceasta are o amplitudine mică; alții însă, avînd un tremor

amplu, prezintă alterări ale scrisului, au dificultăți în efectuarea unor activități manuale care necesită oarecare precizie, iar în cazurile mai accentuate nu sînt în stare să ducă paharul sau lingura la gură fără să verse conținutul.

Ca și majoritatea tremurărilor, tremorul esențial este agravat de stimuli emoționali, senzitivi, senzoriali, de oboseală, frig și emoții; el se atenuează spre seară și dispare în somn.

În unele cazuri, tremorul ar fi o formă frustă a distoniei de torziune, care s-ar putea dezvolta treptat după apariția inițială a tremurăturii.

Diagnosticul diferențial între tremorul esențial și alte tipuri de tremurături nu prezintă în general dificultăți.

Tremorul parkinsonian apare în repaus și nu în menținerea unei posturi, iar în rarele cazuri în care este exagerat de contracția musculară, prezența altor simptome extrapiramidale contribuie la precizarea diagnosticului de parkinson; manifestări ca akinezia, rigiditatea nu fac parte din tabloul clinic al tremorului esențial, care cuprinde însă, în plus față de parkinson, un element familial distinct.

Tremorul cerebelos seamănă mai mult decît cel parkinsonian cu tremorul esențial, din cauza caracterului intențional, dar tremurătura este însoțită în general de alte simptome din seria cerebeloasă, care lipsesc în tremurătura esențială.

Tremurătura senilă, intențională, prinde mai frecvent capul, decît cea esențială, dar numai caracterul eredo-familial al acesteia din urmă poate fi folosit pentru diagnosticul diferențial.

Leziunile anatomopatologice constau din atingerea celulelor mici din striat, care diminuează ca număr; la nivelul putamenului, în regiunea lui dorso-laterală, sînt lacune pericapilare, care dau un aspect de preciblar, probabil din cauza unor leziuni ischemice ale capilarelor (Hassler, 1953).

Tratamentul tremorului poate beneficia uneori de betablocante (Propranolol), dat fiind că el este accentuat de adrenalină, după cum unele tranchilizante sau neuroleptice sînt utile pentru reducerea stării de anxietate, care, după cum se știe, agravează tremorul.

În cazurile cu tremurături foarte ample, care împiedică activitatea normală a bolnavului, se recurge la intervenții stereotaxice talamice.

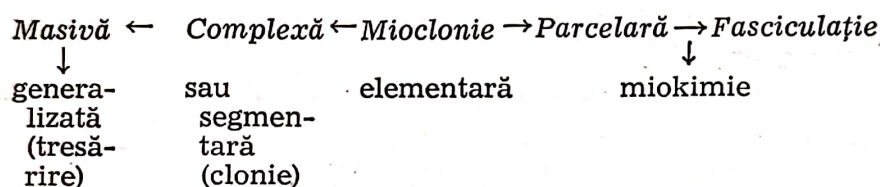
5.10.2. MIOCLONIILE

Sînt secuse musculare involuntare, brutale, explozive și scurte, interesînd părți ale mușchiului, mușchii în întregime sau grupe musculare. Ele nu pot fi descompuse în mișcări elementare mai simple și sînt adesea repetitive. Caracteristica dominantă este bruschețea contracției spontane, ce poate fi comparată cu aceea obținută prin faradizare.

Caractere clinice. Au o mare diversitate etiologică. Constituie fenomenul major al unor tipuri de epilepsie, o componentă semiologică a unor afecțiuni multiple asociate cu alte mișcări involuntare, cu tulburări neurologice însoțite sau nu de crize comițiale, sau sînt elementul unic și

esențial al unor sindroame în care reprezintă practic întreaga simptomatologie.

Semiologic, sînt caracterizate de asemenea de o mare variabilitate. În forma tipică, mioclonia elementară, se produce contracția izolată, asinergică și rapidă a unui mușchi, contracție care, deși evidentă, nu antrenează o deplasare segmentară. Contracția mușchiului poate fi sincronă cu a altor mușchi sinergici și atunci produce mișcarea bruscă a unui segment de membru, a capului sau a trunchiului, adesea importantă și întotdeauna violentă. Aceasta este mioclonia complexă sau segmentară pe care Krebs o denumește clonie, pentru a o diferenția de mioclonia elementară. În miocloniile masive, sinergia este mai amplă și realizează, cînd este generalizată, o tresărire bruscă și rapidă, ce ar putea fi plasată la limita crizei tonice. Alteori, contracția rămîne parcelară, interesează un grup sau o singură unitate motorie și simulează fasciculația. Poate trece de la un grup la altul, realizînd o unduire musculară, denumită uneori miokimie (Schultze, 1895). Miocloniile înglobează deci secuse musculare de complexitate variabilă, mergînd de la pseudofasciculație, mioclonia elementară sau complexă, mai mult sau mai puțin întinsă, pînă la tresărire. În schema de mai jos sînt menționate formele morfologice derivate din mioclonia elementară clasică (Bonduelle, 1968 a):



Se repartizează adesea bilateral, mai mult sau mai puțin simetric, pot cuprinde cea mai mare parte a musculaturii voluntare, predominînd la rădăcina membrilor, afectînd sau nu fața, dar pot rămîne și unilaterale sau limitate la cîteva grupe musculare. Frecvența contracțiilor este variabilă. Pot fi ritmice (mioritmii) în cazul miocloniilor spinale și în unele encefalite sau encefalopatii. Caracteristice sînt miocloniile vîlului, cu sau fără afectare scheletică. Miocloniile aritmice, simetrice sau asimetrice, neregulate, anarhice, de frecvență diferită, survin în salve succesive, separate de intervale mai mult sau mai puțin lungi. Un element comun tuturor formelor de mioclonie este spontaneitatea. Aceasta nu este totuși o regulă absolută, deoarece, în afară de epilepsiile mioclonice fotosensibile, unele mioclonii sînt induse sau favorizate de stimuli senzoriali, vizuali, auditivi sau senzitivi, puternici și neașteptați. Altele sînt declanșate de mișcarea voluntară sau menținerea unei posturi (mioclonii de acțiune, intenție sau atitudine). În unele cazuri pot fi inhibitate voluntar sau de o mișcare activă puternică și susținută. Emoțiile le accentuează, sînt mai frecvente dimineața la deșteptare sau seara la adormire și, în general, dispar în timpul somnului. Caracterele clinice ale mioclonei, în special sincronismul, ritmul și acțiunea sinergică, pot fi apreciate mai bine electromiografic. În funcție de caracterul parcelar sau masiv al mioclonei, electromiografia evidențiază grupări de potențiale de unitate motorie mai mult sau mai puțin polimorfe, apărînd succesiv, ritmic sau aritmic. Pseudofasciculația se traduce prin potențiale simple de unitate motorie, la intervale neregulate, și miokimia, prin potențiale de fasciculație

repetitive. Electroencefalografia este importantă pentru diferențierea miocloniilor epileptice de cele neepileptice. În ultimele pot să nu apară modificări electroencefalografice. Pe baze electrofiziologice, Halliday (1967) diferențiază trei tipuri de mioclonii: piramidale, extrapiramidale și spinale.

Miocloniile piramidale se caracterizează printr-o descărcare scurtă, simplă, ce urmează cu o latență fixă, după o descărcare corticală de vîrfuri, difuză, dar mai ales localizată particular în aria motorie controlaterală. Secusa musculară poate fi dominantă pe flexori sau atinge simultan agoniștii și antagoniștii, nerespectînd legarea inervării reciproce normale.

Miocloniile extrapiramidale apar fără implicarea cortexului și a fasciculului piramidal, fapt demonstrat de răspunsul la cardiazol după decorticare sau piramidotomie. Mioclonia nu este însoțită obligatoriu de o descărcare corticală și aceasta, dacă există, este mult mai puțin precis corelată temporal. Aspectul clinic al miocloniei diferă. Este mai puțin scurtă și se compune din descărcări de potențiale a căror intensitate variază pe parcursul întregii sale durate.

Miocloniile spinale sînt produse de leziuni ale măduvei spinării și trunchiului cerebral. Au fost demonstrate experimental de Lutrell și Bang (1957). Injectînd la pisică virusul maladiei Newcastle, au produs leziuni medulare și de trunchi cerebral ce au determinat mioclonii persistente după secționarea înaltă a măduvei spinării. Aceste mioclonii sînt ritmice, cu o frecvență de 60—140/min., de obicei bilaterale, simetrice, sincrone și predominante pe mușchii flexori. Electro-miografic, se traduc prin scurte descărcări de potențiale de acțiune, fără nici o corespondență electroencefalografică.

Caracterele clinice sau electrofiziologice ale miocloniilor nu sînt patognomonice pentru o anumită entitate patologică, o specificitate avînd numai miocloniile velo-palatine și scheletice. Sindroamele mioclonice se asociază cu o simptomatologie neurologică largă: epilepsie, diskinezii, sindroame cerebeloase și medulare. Nevraxul poate fi implicat la 3 niveluri anatomice și fiziologice diferite: diencefalo-cortical, subtalamic și spinal.

Clasificare. O clasificare clinică logică a miocloniilor ar putea încadra: mioclonii simptomatice, esențiale, la care se adaugă, ca o entitate clinică și anatomică bine definită, miocloniile velo-palatine (Bonduelle, 1968 b).

1. *Mioclonii simptomatice.* Incidental apar mioclonii izolate sau asociate cu crize comițiale în intoxicația endogenă din insuficiența renală și intoxicațiile exogene acute sau cronice, involuntare sau voluntare, cu Megimid, Micoren, teofilină, piperazină, picrotoxină, camfor, bromură de metil, insecticide organofosforice, metaldehidă, imipramină, cicloserină sau săruri de mercur. Miocloniile sînt însă constante într-o serie de afecțiuni: encefalite, encefalopatii toxice și ereditare, perturbări metabolice cu impact cerebral, ca lipodistrofii și lipidoze, în care acompaniază alte mișcări anormale, semne cerebeloase, epilepsia și deteriorarea mentală.

Encefalita epidemică Von Economo. În faza acută, mioclonii apar în formele hiperkinetice și mai ales în forma algomioclonică. Afectează pre-

ferențial mușchii trunchiului, abdomenului, diafragmul, uneori cu sughiț, mușchii centurilor, gâtului și feței. Sînt parcelare, complexe sau masive. Rareori neregulate, de obicei sînt ritmice și sincrone în toți mușchii afectați. Nu dispar complet în timpul somnului și se asociază cu alte mișcări involuntare, în special coreice.

În stadiul cronic, sînt bilaterale și simetrice, cu predominanță unilaterală, afectînd mai ales membrele superioare și fața. Sînt sincrone, ritmice și rapide, cu o frecvență de 60—80/min., mobilizînd sau nu segmentele. Sînt intensificate sau evidențiate de menținerea posturilor (Krebs, 1929). După o perioadă de 3—4 ani, își modifică caracterul, devin din ce în ce mai asincrone și apoi aritmice. Pierd caracterul spontan și sînt declanșate numai de mișcări sau de menținerea unei atitudini. În final, sînt înlocuite de pseudofasciculații, ce dispar ulterior.

Encefalite și encefalopatii. Mioclonii se pot observa în toate formele de encefalită și în special în *encefalitele virale*, înglobate într-un tablou neurologic complex asociind crize convulsive, semne cerebeloase, extrapiramidale, mișcări anormale complexe și hiperkinezii asemănătoare celor din encefalita epidemică.

Miocloniile domină tabloul clinic în *panencefalita sclerozantă subacută* (PESS).

Leucodistrofii. Diferite forme de leucodistrofii (infantile Krabe, juvenile și tardive sau progresive familiale Pelizaeus-Merzbacher) asociază mișcări involuntare la pareze spastice, evoluînd spre rigiditate prin decebrare și demență progresivă. Pot coexista crize tonice cu opistotonus la stimuli senzoriali minori și crize comițiale. Mișcările sînt de tip coreoatetozic, dar se observă și mioclonii extinse și masive ce produc contracții tonice bruște ale mușchilor membrilor și trunchiului.

Lipidoze. *Idioția amaurotică familială infantilă* (Tay-Sachs) și cea *juvenilă* (Batten-Spielmeyer-Vogt) reunes, clinic, modificări de fund de ochi, atrofie optică, retinită pigmentară, cu semne piramidale, cerebeloase, extrapiramidale, demență progresivă, crize comițiale și mioclonii. Se produce o balonizare neuronală prin încărcare lipidică, determinată probabil de o enzimopatie genetică afectînd metabolismul sfingolipidic. Miocloniile sînt caracteristice stadiilor inițiale. Stimuli variați și în special atingerile provoacă contracții musculare rapide și izolate. Acestea se suprapun pe mioclonii ritmice, uneori extinse, afectînd fața, gâtul și membrele. Pot fi acompaniate de spasme tonice generalizate la zgomote bruște și crize comițiale. În stadiile finale apare rigiditatea prin decebrare. *Forma tardivă a idioției amaurotice* (Kufs), în care simptomatologia vizuală lipsește, se aseamănă cu epilepsia mioclonică progresivă (Watson și Denny-Brown, 1953, 1955). Miocloniile sînt elementare sau complexe, cu extindere variabilă, neregulate, uneori sincrone în toți mușchii afectați.

Boala Jakob-Creutzfeld. Simptomatologia extrapiramidală multiplă este acompaniată de mioclonii elementare sau complexe, afectînd în întregime musculatura periferică și fața. Mioclonii neregulate și asimetrice se suprapun pe mioclonii ritmice, realizînd secuse generalizate și violente, sincrone sau asincrone, cu descărcări paroxistice electroencefalografice. Asociază tremor, mișcări coreice, atetozice și bradikinezie. Miș-

cările involuntare se modifică în cursul evoluției și pot dispărea tardiv când hipertonia extrapiramidală se accentuează și domină tabloul clinic.

În *encefalopatia spongiformă subacută* (Nevin și colab., 1960), asemănătoare cu boala Jakob-Creutzfeld, miocloniile apar pe un tonus muscular normal. Mioclonii elementare, mai mult sau mai puțin extinse, se pot acompania cu mioclonii epileptice sau epilepsie parțială continuă.

Epilepsia. a) *Epilepsia esențială.* Apariția miocloniilor în epilepsia esențială a fost observată de mult; ele sînt bilaterale, de obicei simetrice sau cu predominanță unilaterală. Afectează mușchii cervicali, frecvent membrele superioare, realizînd flexiuni și abducții bruște, rar membrele inferioare. Sînt violente și antrenează aruncarea obiectelor din mîna sau căderea bolnavului. Alteori sînt mai puțin importante și fără efect motor. Întotdeauna sînt scurte, repetitive și se produc, mai ales, dimineața la deșteptare sau seara la adormire. Apariția lor este favorizată de stimuli senzoriali puternici și neașteptați. Secusele mioclonice se întîlnesc des în *petit mal*, acompunînd absențele, dar și în epilepsia majoră. Repetarea lor cu o frecvență susținută indică adesea iminența unei crize majore.

b) *Epilepsia parțială continuă Kojevnikov.* Realizează un tablou clinic particular. Apar mioclonii parcelare sau, mai des, elementare și complexe, interesînd un mușchi sau un grup muscular. Afectează mai ales extremitățile distale ale membrelor, dar și rădăcinile și chiar mușchii abdominali. Deseori sînt regulate și ritmice. Mai ales continue, se intrică cu crize jacksoniene. Se exagerează înaintea crizei, dispar temporar după, pentru a reapărea ulterior. Uneori, electroencefalograma evidențiază o atingere corticală focală, alteori nu există un corespondent bioelectric, atestînd un mecanism subcortical (Gastaut și Remond, 1952).

c) *Epilepsia mioclonică progresivă.* Unverricht (1895) izolează un sindrom familial asociînd crize epileptice și mioclonii, iar Lundborg (1903) completează descrierea și insistă asupra evoluției în 3 stadii către o stare demențială. Boala debutează de obicei între 10 și 20 de ani.

Prima fază este caracterizată de apariția crizelor epileptice, generalizate, deseori cu un aspect tetaniform particular.

În a doua fază, apar miocloniile. Sînt asinergice, asincrone, parcelare, rareori provocînd un efect motor. Debutează la membrele inferioare, cuprinzînd ulterior membrele superioare, fața și trunchiul. Se asociază mioclonii elementare și complexe, producînd mișcări elementare extinse și contracții generalizate violente. Frecvența miocloniilor se accentuează ciclic, culminînd cu crize comițiale generalizate.

În faza a treia, crizele comițiale se răresc și apoi dispar, în timp ce miocloniile se accentuează. Degradarea psihică ajunge la o stare demențială. Hipertonia extrapiramidală este din ce în ce mai accentuată. Sindromul parkinsonian poate fi înlocuit terminal de coreo-atetoză sau sindrom cerebelos. Decesul survine după aproximativ 10—20 de ani de evoluție. Boala este familială, autosomal-recesivă (Unverricht-Lundborg), rar autosomal-dominantă (Hartung) (Van Bogaert, 1968). Există și cazuri sporadice.

Electroencefalografic, se evidențiază o dezorganizare completă a traseului, pe acest fond grav perturbat apărînd la fiecare mioclonie descărcări paroxistice de vîrf-undă sau polivîrfuri.

Modificările anatomopatologice caracteristice sînt corpusculii amiloizi (Lafora și Gluck, 1911) sau corpusculii mioclonici (Ostertag, 1925). Se produc prin precipitarea acizilor mucopolizaharidici acumulați în celule. În jurul unui centru de cristalizare proteinic se formează un inel polizaharidic, înconjurat de un înveliș mucoproteinic. Corpusculii sînt distribuiți difuz în cortexul cerebral și cerebelos, dar predomină în nucleul dințat, talamus, oliva inferioară și substanța neagră. Nu sînt absolut specifici. Nu se găsesc constant în epilepsia mioclonică progresivă sau pot apărea și în alte maladii degenerative (Ajuriaguerra și colab., 1954).

Deși tabloul clinic și evoluția epilepsiei mioclonice familiale progresive sînt caracteristice, sindromul poate fi incomplet la unii membri din familiile afectate (Harriman și Millar, 1955). De asemenea, în unele familii epilepsia mioclonică progresivă poate fi combinată cu parkinsonismul, coreo-atetoză (Van Bogaert, 1968) sau sindroame cerebeloase și spinocerebeloase, sugerînd o relație cu disinergia cerebeloasă mioclonică (Noad și Lance, 1960).

Watson și Denny-Brown (1953) pun la îndoială existența autonomiei nosologice a epilepsiei mioclonice progresive, considerînd-o un sindrom realizat de modificări patologice diverse. În acest spirit, Weingarten (1957) distinge în cadrul sindromului trei grupuri patologice: un grup degenerativ, cu substrat metabolic necunoscut și leziuni predominante în sistemul olivo-dentat, asociat cu degenerări spinale, cerebeloase, rar mezencefalice; un grup cu incluzii de tip corpusculi amiloizi Lafora; un grup încadrabil în lipidoze. Watson și Denny-Brown completează acest sindrom cu encefalopatiile infantile Alpers și Kinsbourne, bolile Hallervorden-Spatz și Jakob-Creutzfeld.

*

Disinergia cerebeloasă mioclonică. Descrisă de Ramsay-Hunt (1914) (cit. de Roger și colab., 1968), este o boală rară, încadrabilă în maladiile degenerative ereditare. Cazurile familiale recunosc o transmitere dominantă, mai rar recesivă. Asociază degenerescența spinocerebeloasă cu mioclonii și, mai puțin constant, cu epilepsia majoră sau mioclonică. Clinic, reproduce o ataxie Friedreich sau se limitează la un sindrom cerebelos, static și mai ales cinetic cu disartrie frecventă. Cînd este prezentă, epilepsia mioclonică este violentă și obișnuit acompaniată, electroencefalografic, cu descărcări de vîrfuri și unde lente. Violența miocloniilor poate proiecta bolnavul la pămînt. Miocloniile epileptice sînt acompaniate de mioclonii neepileptice, fără modificări EEG. Au fost descrise pseudofasciculații asincrone, neregulate, mioclonii elementare asimetrice și mioclonii complexe, cu deplasări violente ale segmentelor. Miocloniile sînt declanșate sau accentuate de mișcări și încercarea de menținere a posturii. Au fost observate mioclonii opoziționiste ce îndepărtează mișcarea de la direcția intenționată. Din combinarea miocloniilor cu sindromul cerebelos rezultă o diskinezie severă, asemănătoare cu cea din degenerescența hepatolenticulară.

Boala începe de obicei în copilărie cu crize epileptice inițial rare, urmate de mioclonii și tulburări cerebeloase. Evoluția este lungă și, de

obicei, nu există o deteriorare progresivă psihică. Uneori sindromul cerebelos și miocloniile rămân discrete (Gilbert și colab., 1963).

Mioclonii de acțiune și intenție. Declanșarea sau intensificarea miocloniilor în mișcare sau menținerea posturii au fost de mult observate în stadiile cronice ale encefalitei epidemice. Lance și Adams (1963) au descris în encefalopatii anoxice sindromul mioclonic de acțiune și intenție. Sînt mioclonii ce apar în timpul activității musculare voluntare automate sau reflexe, aritmice, de obicei localizate, asincrone și asimetrice, cînd se bilateralizează. Menținerea posturii, de asemenea, le declanșează. Nu sînt influențate de stimuli senzoriali. Intensitatea și amplitudinea variază de la mișcări abia perceptibile la violente. Gestul intențional este întrerupt de secusele provocate de mișcare, urmate de pauze, ce îi dau un aspect fragmentat. Electromiografic, miocloniile corespund unei descărcări paroxistice scurte și sincronizate a mai multor unități motorii, urmată de o perioadă de inhibiție prelungită. Această activitate electrică musculară este de obicei asociată, electroencefalografic, cu o descărcare paroxistică de vîrfuri a cortexului rolandic controlateral, care o precedă cu puțin timp. Miocloniile de acțiune și intenție trebuie corelate cu tremorul intențional și de postură. Uneori, se observă o suprapunere a miocloniilor pe un tremor, provocînd secuse bruște și mișcări opoziționale. Tablouri clinice asemănătoare au fost descrise în intoxicația cu bromură de metil și degenerescența hepatolenticulară. Se admite în general că descărcarea paroxistică ce provoacă acest tip de mioclonii, se produce în nucleul ventro-lateral talamic, se transmite la nucleii corticali și ajunge la coarnele anterioare medulare pe calea piramidală. Cauza descărcării ar fi dereglarea impulsurilor excitatorii și inhibitorii ce ajung la nucleul ventro-lateral prin sistemul ventro-rubro-talamic. Leziunile anatomice se plasează cu predilecție în corpii Luys, nucleii ventro-laterali și mediani talamici, nucleii pontini și în mai mică măsură tegmentali.

2. Mioclonii esențiale. *Paramioclonus multiplex* Friedreich. Este o afecțiune rară, în care semiologia se rezumă la mioclonii. Contracțiile sînt inegale, neregulate, cu o frecvență variînd între 10 și 50/min., practic fără efect motor, bilateral și simetric repartizate. Afectează predominant membrele, mai ales proximal, dar întreaga musculatură poate fi interesată. Uneori secusele se sumează în contracții tetaniforme dure-roase. Miocloniile sînt accentuate de stimuli cutanați, frig, repaus și dispar în timpul mersului sau al unui efort muscular. Foarte numeroase la adormire, sînt suprimate de somn, deși uneori contracții violente ale membrelor inferioare pot trezi bolnavul. Boala debutează la vîrste variabile, evoluează cîțiva ani fără epilepsie sau deteriorare psihică, apoi se stabilizează. Se poate vindeca spontan și recidiva. Au fost descrise atît cazuri sporadice, cît și familiale. Există forme acute febrile și este remarcabil faptul că encefalita malarică are un aspect clinic asemănător.

Coreea electrică Hénoc-Berjeron. Apare de obicei la copii și se caracterizează prin mioclonii sincrone și sinergice, cu deplasări segmentare bruște și neregulate, asemănătoare cu efectul unei stimulări electrice. Capul este înclinat anterior, posterior sau lateral, umerii sînt ridicați și brațele adduse. Miocloniile se pot extinde unilateral sau bilateral la membre și pot interesa trunchiul, fața, limba, glota și diafragma (Hénoc). Sînt mai mult sau mai puțin ritmice, dar întotdeauna de frecvență

lentă (1—6/min.). Nu sînt amplificate de menținerea unor atitudini sau mișcări voluntare. Emoțiile le accentuează și somnul le suprimă. Evoluția este imprevizibilă, cu vindecări posibile, dar cu recidive repetate (Henoch — cit. de Delay și colab., 1961).

Coreea fibrilară Morvan, miokimia Schultze, mioclonus fibrilaris multiplex Kny. Toate realizează un tablou clinic practic identic. Miocloniile sînt parcelare, de aspect pseudofascicular, continue, unda contractilă parcurgînd ca un val suprafețele musculare. Se apropie de acrodinie prin asocierea de tulburări vasomotorii la extremități (hipersudorație, eritem). Coexistă uneori abolirea reflexelor osteotendinoase, fără amiotrofii. Electromiografic, se evidențiază activitatea de fasciculație asincronă, aritmică, asimetrică și repetitivă. Rareori se observă contracții tetaniforme foarte scurte. Evoluția este de obicei benignă, cu vindecare în cîteva luni.

Mioclonii hipnice fiziologice. Sînt mioclonii autentice, asincrone, aritmice, intermitente, predominînd la față și extremitățile membrelor, cu efect motor inexistent sau limitat. Nu au traducere electroencefalografică. Mioclonii masive, realizînd o tresărire, apar uneori la adormire, antrenînd trezirea (De Lisi, 1932; Loeb și colab., 1964).

Mioclonii familiale. Lindermulder (1933) introduce conceptul miocloniilor familiale fără epilepsie sau alte tulburări neurologice. Rapoarte ulterioare (Ford, 1952; Biemond, 1963) au confirmat existența formelor familiale, cazurile sporadice fiind excepționale (Palazzuoli și Parrini, 1958). Debutază în copilărie sau adolescență, evoluează cronic și afectează mai mulți membri ai unei familii pe mai multe generații. Tabloul clinic este dominat uneori de mioclonii elementare fără efect motor (realizînd aspectul descris de Friedreich), alteori de mioclonii complexe, cu importante deplasări segmentare. De obicei cele două tipuri de mioclonii se combină în proporții variabile și se supraadaugă pseudofasciculații.

3. *Mioclonii velo-palatine.* Problema miocloniilor scheletice ritmice. Se separă din grupul general al miocloniilor ca o entitate anatomoclinică distinctă. Se localizează cu predilecție la musculatura oro-branhio-respiratorie, pe care însă o poate depăși. Au un ritm regulat de aproximativ 120—140/min, rar sub 60 sau peste 300/min, și persistă în timpul somnului. Nu determină descărcări electroencefalografice. În formele parțiale pot afecta vîlul palatului, inițial unilateral, dar de obicei bilateral, care este animat de mișcări ritmice de ridicare și coborîre. Mușchii faringieni sînt frecvent atinși simultan și se contractă sincron cu mușchii vîlului. În formele unilaterale peretele posterior al faringelui este tras de partea afectată, realizînd un „semn al cortinei” ritmic. Contracțiile mușchilor dilatatori ai trompei Eustachio determină zgomote auriculare. Mișcările laringelui, adducția și abducția coardelor vocale perturbă vorbirea. Diafragma participă frecvent la contracțiile ritmice, și aceasta se evidențiază net radioscopice, mai ales la sfîrșitul expirației, în unghiul costo-diafragmatic. Limba, maxilarul inferior și fața (în special teritoriul inervat de ramura inferioară a facialei) sînt adesea interesate. Miocloniile oculare, ritmice și sincrone, provoacă mișcări de rotație sau verticalitate. Se diferențiază de nistagmus prin aceea că cele două componente ale mișcării sînt identice, ceva mai rapide și neinfluențate de stimularea labirintică. Miocloniile scheletice predomină pe anumite grupe musculare ce nu sînt însă strict de-

terminate. Produc mișcări de ridicare a umărului, pronație și supinație a antebrățului, flexie-extensie a degetelor, înclinări ale capului, flexie-extensie a piciorului, gambei și, mai rar, a coapsei. De obicei, sînt bilaterale, dar pot fi și unilaterale. Apar independent sau concomitent cu miocloniile vălului, avînd un ritm identic sau puțin diferit, în funcție de teritoriile interesate. Amplitudinea este influențată de starea de contracție tonică a mușchiului. Menținerea unor anumite posturi le poate face să dispară sau să evidențieze numai un tremor postural. Miocloniile pot fi acompaniate de tremor de postură, intențional sau mixt, persistînd în activitate și repaus, ce întotdeauna dispăre în timpul somnului. Sînt accentuate de emoții sau starea de contracție a altor grupe musculare. Electromiografic, s-a putut evidenția o activitate electrică ritmică, chiar cînd miocloniile nu erau evidente clinic (Garcin și colab., 1963 a).

Substratul anatomopatologic al miocloniilor velopalatine și scheletice este constituit de leziuni ce afectează fasciculul central al calotei, olivele bulbare și nucleii dințați. Se realizează astfel o perturbare a triunghiului funcțional, format de oliva bulbară, nucleul roșu omolateral și nucleul dințat controlateral (Guillain-Mollaret). Leziunile nucleului roșu sau ale fibrelor olivo-dentate în pedunculul cerebelos inferior par să nu aibe nici un rol în determinarea miocloniilor (Trelles, 1935). Lezarea fasciculului central al calotei, omolateral, sau a nucleului dințat, controlateral, determină o degenerare pseudohipertrofică a olivei bulbare, cu demielinizarea fibrelor periolivare, proliferare dendritică importantă, dezintegrare neuronală și proliferare astrocitară. Deși simptomatologia clinică este bilaterală, leziunile sînt de obicei unilaterale. În cazul apariției miocloniilor unilaterale, leziunea se plasează în nucleul dințat omolateral și oliva bulbară sau fasciculul central al calotei, eterolateral. S-a susținut că în miocloniile scheletice nucleul dințat ar fi mai sever afectat (Guillain și colab., 1945), dar nu s-a confirmat (Roger, 1934) (cit. de Randot și Ben Hamida, 1968). Trebuie menționat că mioclonii ale vălului și scheletice au fost observate și în absența leziunilor pseudohipertrofice olivare, în contextul unui sindrom SLA. Ar putea fi determinate de o degenerare olivo-dentată, asociată la o degenerescență sistematizată (Van Bogaert, 1947). De asemenea, au fost cazuri de degenerare pseudo-hipertrofică a olivei bulbare fără mioclonii. S-a susținut în aceste cazuri o lezare olivară insuficientă sau că prezența unor leziuni situate superior de triunghiul olivo-dento-rubric ar putea împiedica apariția miocloniilor (Randot și Ben Hamida, 1968).

Factorii etiologici ai leziunilor anatomice sînt diverși: accidente vasculare (frecvent trombotice), tumori comprimînd nucleul dințat și fasciculul central al calotei, procese infecțioase și inflamatorii (meningite, encefalite), scleroză în plăci, traumatisme, rar siringobulbie. Miocloniile apar la cîteva săptămîni, rar cîteva zile de la accidentul vascular sau traumatism, sugerînd că este necesară o anumită perioadă pentru producerea degenerescenței olivare. Odată apărute, persistă îndelungat și pot dispărea printr-o nouă leziune cerebrală (Nathanson, 1956).

Considerații fiziopatologice. Studiul clinic al miocloniilor individualizează trei tipuri de bază, fiecare tip putînd lua naștere la un anumit nivel nevraxial (Bonduelle, 1968 b).

a) *Miocloniile epileptice* sînt bilaterale, sincrone, sinergice și se observă frecvent în *petit mal*. Sînt corelate cu epilepsia și originea lor este la nivel cortical sau cortico-subcortical.

b) *Miocloniile trunchiului cerebral* sînt elementare sau complexe, ritmice sau haotice și asincrone. Pot fi corelate cu patologia sistemului extrapiramidal ce cuprinde, în concepția lui Spatz, nu numai corpii striati, ci și nucleul subtalamic, roșu, substanța neagră, nucleul dințat și oliva bulbară.

c) *Miocloniile spinale* constau în fasciculații abundente asincrone, total neregulate, de tipul celor din coreea fibrilară Morvan, și mioclonii ocazionale. O combinație identică se poate realiza și în SLA, unde pe fondul fibrilațiilor pot surveni mioclonii ce interesează mușchiul în întregime și deplasează segmentul. Existența miocloniilor spinale a fost demonstrată și clinic. Campbel și Garlan (1956) au raportat cazuri de „neuronită spinală mioclonică subacută” cu mioclonii dureroase, afectînd mușchii abdominali, intercostali și ai membrelor inferioare.

Anatomopatologic, s-au găsit leziuni numai în măduva spinării.

Studii anatomoclinice de ansamblu nu au putut încă identifica o leziune specifică sau un centru al miocloniilor. Totuși, merită de reținut cîteva aspecte experimentale și anatomopatologice. Recent a fost obținut un model experimental la maimuță, la care, prin lezarea nucleilor rafeului mezencefalic și a conexiunilor lor cu striatul, au fost produse mioclonii la membrele controlaterale (Poirier, 1970). Aceasta demonstrează implicarea circuitelor serotoninergice mezencefalice striate în geneza miocloniilor. De asemenea, frecvența cu care au fost observate, la examenele necropsice ale unor cazuri ce prezentau mioclonii, leziuni ale nucleilor dințați sau ale conexiunilor lor, atrage atenția asupra circuitului olivo-dento-rubric conectat cu palidul, corpul Luys și talamusul prin ansa lenticulară. Implicarea acestor zone extinse este în acord cu asocierea clinică a miocloniilor cu tremorul de postură și intențional. Experimental, Wilson și Magoun (1945) au produs mioclonii laringiene prin leziuni olivare și Passouant și colab. (1965), mioclonii scheletice după distrugerea olivei și a nucleului dințat. Hassler (1959) a vindecat miocloniile postanoxice prin lezarea nucleului ventro-lateral talamic. Aceste constatări sugerează că suprimarea unei acțiuni moderatoare sau inhibitoare a sistemului olivo-dento-rubric asupra talamusului ar putea provoca miocloniile. În concluzie, circuitul cerebelo-rubro-talamic, conectat direct cu întregul sistem extrapiramidal și prin tracturile olivo-spinale și reticulo-spinale cu celulele din coarnele anterioare medulare, joacă un rol vital în fiziopatologia miocloniilor. Deosebit de importantă rămîne interconectarea sistemului subcortical și extrapiramidal la nivelul complexului rubro-talamic, explicînd asocierea diferitelor tipuri de mioclonii cu alte mișcări involuntare. Studii biochimice mai recente au susținut existența, cel puțin în miocloniile de acțiune și intenție, a unei deficiențe de serotonină cerebrală, demonstrată de scăderea acidului 5-hidroxiindolacetic în LCR, de efectul terapeutic favorabil al 5-hidroxitriptofanului și defavorabil al metisergidului (Lhermitte și colab., 1972; Van Woert și colab., 1977). Pe lângă neuronii serotoninergici, ar putea fi implicați și cei catecolaminergici, în acest sens pledînd efectele uneori fa-

vorabile obținute cu levodopa și defavorabile cu fenotiazină (Lhermitte și colab., 1972).

Diagnostic diferențial. *Fasciculațiile* sînt uneori greu de diferențiat clinic de miocloniile parțiale, dar electromiografic se evidențiază semne de denervare parțială.

Mișcarea coreică se deosebește de mioclonia complexă prin caracterul mai lent al mișcării ce predomină la extremități și întotdeauna are efect motor.

Ticurile de asemenea sînt lente și au caracter stereotip.

Tremurătura poate fi confundată cu miocloniile ritmice, dar are o frecvență mai rapidă și interesează predominant extremitățile membrilor. Diagnosticul diferențial al diferitelor sindroame mioclonice se va face după aspectul miocloniilor, semnele neurologice asociate, debutul și evoluția clinică.

Tratament. *Tratament medical.* Miocloniile sînt în general ameliorate de oxazolidine (Trepal, 0,90—2 g/zi), succinimide (Suxilep, 0,50—1 g/zi) și mai ales, benzodiazepine (Diazepam, 10—40 mg/zi). Miocloniile de acțiune și intenție sînt mai puțin sensibile, iar cele velo-palatine, neinfluențate. Miocloniile de acțiune și intenție sînt net ameliorate de administrarea 5-hidroxitriptofanului, 1,5—2 g/zi. Efectele secundare — hipotensiune, tahicardie, vărsături — sînt mai reduse dacă se asociază un inhibitor al decarboxilazei periferice (5-hidroxitriptofan, 0,4—2 g și carbidopa, 100—300 mg) (Chadwick și colab., 1975; Van Woert și colab., 1977). În mioclonii postanoxice, Lhermitte și colab. (1972) au raportat ameliorări și după administrarea levodopei, 2—4 g/zi, a inhibitorilor monoaminooxidazei (Iproniazid, 100 mg/zi) și a acidului γ -aminobutiric (Lioresal, 70 mg/zi).

Tratament chirurgical. Talamoliza ventro-laterală a dat rezultate favorabile, dar uneori tranzitorii (Hassler, 1959).

5.10.3. TICURILE

N. NINOSU

Sînt mișcări involuntare, anormale, discontinue, repetate, bruște, clonice și, mai rar, tonice, afectînd un mușchi sau un grup muscular, reproducînd imperfect și intempestiv un gest nemotivat. Realizează o caricatură a gestului natural (Charcot) și se plasează la granița neurologiei cu psihiatria.

Istoric. Definind de multă vreme mici manii familiale repetate inconstient, ticurile încep să fie individualizate de Trousseau (1873), Charcot (1880), Ziehen și Oppenheim (1855) (cit. de Gayral, 1961). Gilles de la Tourette (1885) descrie „maladia ticurilor” — o afecțiune neurologică caracterizată prin incoordonare motorie, ecolalie și coprolalie. Meige și Feindel (1903) fac o descriere completă a ticului, pe care îl consideră un fenomen psihopatic, o tulburare psihomotorie fără substrat anatomic cunoscut, probabil determinată de o anomalie congenitală. Apariția de ticuri autentice după encefalita epidemică a obligat la reconsiderarea ticului ca afecțiune organică, însă cu leziuni nervoase minime și circumscrise (Wilder și Silberman, 1927). Wilson (1955) neagă orice substrat or-

ganic, explicînd ticurile prin ipoteze funcționale inspirate de teoria reflexelor condiționate. Dovezi incontestabile în favoarea organicității sînt aduse de Balthasar (1957), care descrie modificări ale celulelor mici striatale, și de apariția ticurilor după administrarea de neuroleptice.

Caractere clinice. Sînt mișcări bruște, sacadate, ticurile clonice rapide fiind mai frecvente decît cele tonice, lente, cu aspect spasmodic. Realizează caricatural o mișcare figurativă mai mult sau mai puțin obișnuită, sînt imitabile, inutile, inadecvate, intempestive, conștiente și involuntare. Pot fi reprimare temporar printr-un efort de voință neplăcut, dureros, însoțit uneori de o stare de anxietate marcată și prin artificii curioase, ca apucarea unui corp dur între dinți, o înclinare forțată a capului, o inspirație profundă sau un gest simbolic antagonist. Odată instalate, ticurile sînt stereotipe, fixate definitiv topografic sau variabile, mobile, succesive sau simultane, fără a pierde însă caracterul stereotip local.

Evoluția este capricioasă. Cresc ca frecvență și intensitate la oboseală, emoții și se atenuează în repaus sau activitate susținută. Dispar în timpul somnului sau al anesteziei și sînt accentuate de stricnină sau amfetamină. Nu produc modificări musculare permanente evidențiabile clinic sau electromiografic. Se însoțesc de o stare psihică particulară: instabilitate motorie și mentală, emotivitate exagerată, anxietate, obsesii, fobii, bizarerii și excentricitate.

Localizarea este extrem de variată: afectează orice parte a corpului, dar sînt mai frecvente la față și gît și mai rare la membrele inferioare. La față apar ticuri sub formă de clipire, sugere, masticăție, deglutiție, mirosire, mușcarea buzelor și obrazilor (cheilofagie), protruzii zgomotoase ale limbii, grimase complicate. Ticurile verbale se materializează în cuvinte, expresii, deseori obscene și injurioase (coprolalie). Capul și gîtul sînt animate de mișcări involuntare de înclinare, sugerînd salutul, afirmarea sau negarea. Umerii se ridică, brațele se depărtează, degetele realizează mișcări de pianotare sau grataj. Membrele inferioare prezintă ticuri saltatorii, dansante, genoflexiuni ce incomodează mersul normal. Trunchiul tresare și se înclină în planuri diferite. La același bolnav pot apărea, simultan sau succesiv, mai multe localizări ale ticurilor. Sînt unilaterale sau bilaterale. Interferează cu mișcările voluntare, de care se deosebesc prin bruschețea lor, ce le conferă un aspect de strîmbătură convulsivă.

Clasificare etiopatogenică. 1. Ticuri funcționale sau psihogene. În general, aceste ticuri nu constituie o maladie și substratul organic nu este cunoscut. Sînt cele mai frecvente, reprezentînd circa 75% din totalul ticurilor. Apar mai ales în prima decadă de viață sau la pubertate și relativ rar după vîrsta de 30 de ani. Au o incidență familială crescută, fiind incriminați factori de mediu, constituționali sau ereditari (Holmborg și Billing, 1963). Localizarea este variabilă, dar cele mai evidente și supărătoare afectează fața și gîtul: ticuri ale ochilor, nasului, limbii, laringelui, de deglutiție, respiratorii și vocale. Se asociază ticuri ale membrelor inferioare și superioare. Durează ani sau întreaga viață, variînd însă ca severitate. Ticurile diferitelor forme de nevroze se încadrează în acest grup, atît timp cît biochimia afecțiunilor psihice nu este încă cunoscută. Bolnavii au o personalitate particu-

lară, uneori determinată de factori de mediu familial neadecvat. Ticurile ar fi o proiectare somatică a conflictelor de ordin psihic. Posibilitatea unei cauze organice trebuie luată în considerare, Ungher și colab. (1961) descriind la 85% din copii cu ticuri multiple, anomalii EEG, sub forma asimetriei de frecvență și amplitudine și a alterării activității de fond, cu apariția de unde lente și ascuțite sau a paroxismelor de unde lente. În același sens pledează și observația lui Bickford (1957), care, implantând electrozi profunzi la un epileptic și stimulând cu 3 c/sec substanța medulară lateral de nucleul caudat, obține ticuri și stări catatonice, amintind sindroamele schizoide. De menționat că însuși Freud aprecia că un factor organic este probabil responsabil de apariția ticurilor (Ferenczi, 1921).

2. *Maladia ticurilor generalizate.* Maladia ticurilor a fost raportată de Itard (1825) (cit. de Preux și Siegfried, 1974) și descrisă amănunțit de Gilles de la Tourette (1885). Debutază între 7 și 15 ani cu ticuri ale orbicularilor, apoi ale gâtului, trunchiului și ticuri expresive ale membrelor. Mișcările sînt foarte complicate: bolnavul pare să danseze, scoate limba, bate din palme, scuipă, bate cu picioarele în podea. Apar ticuri laringiene și respiratorii. Dereglarea coordonării dintre vorbire și respirație provoacă o pronunție explozivă și şuierătoare. Mai târziu, ticurile se generalizează, accentuîndu-se în anumite perioade sub forma unor adevărate crize. Într-o fază mai avansată, apar ticurile vocale, ca expresii injurioase, obscene, cu conținut sexual (coprolalia), ce acompaniază ecolalia, palilalia și ecopraxia. În cursul evoluției pot exista perioade de remisiune. Se asociază tulburări psihice mai mult sau mai puțin grave: infantilism mental, paranoie, psihoze schizoide, nevroze obsesive. S-a insistat asupra relației bolii cu alte maladii, ca epilepsia (Guggenheim și Haynal, 1964), encefalita postvaccinală (Dolmierski și Kloss, 1962) și asupra naturii sale organice, susținută de modificările EEG (MacDonald, 1963) și rare studii histopatologice. Balthasar (1957) a raportat hipotrofia celulelor striatale mici, concomitent cu creșterea lor numerică și mărirea de volum a striatului. Structura corpilor striati, cu o diferențiere celulară insuficientă și întârziere de maturare, sugera nivelul de dezvoltare corespunzător vârstei de un an. A găsit, de asemenea, leziuni de tip meningoencefalitic în trunchiul cerebral inferior, noduli gliali în formația reticulată și mici cicatrici în talamus. Afectarea substanței reticulate ar putea fi responsabilă de manifestările impulsive și compulsive. Reacțiile motorii normale s-ar cupla cu stimulii emoționali și intelectuali la nivelul corpilor striati și talamusului (Hassler, 1953). Pentru producerea ticurilor și a impulsurilor compulsive este necesar ca celulele striate să fie imature și celulele mari palidale parțial păstrate, fapt ce ar fi atestat de efectul favorabil al fenotiazinelor.

3. *Ticuri în afecțiuni extrapiramidale.* Ticurile striatale. Relația între apariția ticurilor și o leziune a corpilor striati a fost sugerată, încă din 1921, de Foerster. Cel mai des ticurile apar în contextul unui sindrom extrapiramidal, asociindu-se la o diskinezie coreică, atetozică sau balistică. Au fost observate aproape în toate cazurile de lezare a corpilor striati: hemoragii, tromboze, intoxicații (oxid de carbon, de mangan), neurolues, în stadiile inițiale, estompate ulterior de alte

hiperkinezii. Au fost frecvent descrise în encefalita epidemică în faza acută și, mai ales, cronică a maladiei (Von Economo, 1929). Se manifestă în multiple moduri, ca: blefarospasm, ticuri vocale, de masticatie, de deglutiție, tuse, ticuri imitative ale unor mișcări voluntare simple. Sînt influențate de postură, pot fi suprimate temporar voluntar, cu prețul unei stări de tensiune, anxietate sau durere, declanșate de factori emoționali și fixate psihologic. Spre deosebire de ticurile complexe din maladia Gilles de la Tourette, ticurile postencefalitice, mai simple și parțiale, s-ar realiza la un nivel inferior de integrare (Brun, 1953). De asemenea, nu au un caracter progresiv și rămîn de obicei localizate. Crizele vocale, frecvent cuplate cu cele oculogire, ar avea o reprezentare mezencefalică controlată talamic (Wohlfahrt și colab., 1961; Weingarten, 1968). Ticurile sînt mai frecvente cînd encefalita afectează subiecții tineri, probabil datorită unei imaturități a celulelor striatale sau unei personalități neconsolidate. Corpii striati, în corelație cu substanța neagră și globul palid, sînt un important centru de reglare a sistemului motor. În caz de lezare a lor, acest control este suprimat și impulsurile corticale nemodulate ajung la celulele din coarnele anterioare sau sistemul *gamma* pe calea formației reticulate, producînd mișcări involuntare (Jung și Hassler, 1960). Leziunile striatale și conexiunile sistemului strio-palido-reticular cu talamusul explică apariția tulburărilor psihice și emoționale (Foerster, 1921; Spiegel, 1964).

Torticolisul. Ticurile la nivelul gîtului pot lua forma torticolisului și o importantă componentă compulsivă este observată uneori. Ticurile simptomatice, determinate de afecțiuni ale coloanei cervicale sau musculare, se pot permanentiza după dispariția cauzei, printr-o insuficientă inhibiție striatală și factori psihogeni (Weingarten, 1968).

Ticurile iatrogene. Neurolepticele produc ticuri la nivelul feței, gurii, ca mișcări ale buzelor, „bot de știucă“, protruzii linguale, compulsiuni de deglutiție, spasme oculare, torticolis și, mai rar, ticuri ale membrelor și mușchilor intercostali, cu crize vocale. Sînt produse de preponderența sistemului colinergic în substanța cenușie a trunchiului cerebral (Cahn, 1964). Apar la cîteva zile de administrare sau tardiv. Cele precoce se datorează unei intoxicații subacute a trunchiului cerebral, sînt reversibile rapid prin întreruperea tratamentului, administrarea de anticolinergice și pot dispărea chiar spontan dacă se continuă terapia, probabil prin instalarea unui sindrom parkinsonian. Cele tardive, chiar după suprimarea neurolepticelor, regresează lent, persistă luni de zile sau definitiv și se datorează unor leziuni ireversibile în sistemul striato-rubro-nigro-reticular (Haddenbrock, 1964). După administrarea îndelungată a neurolepticelor, au fost descrise uneori leziuni în ganglionii bazali, hipotalamus, nucleii amigdalieni, structurile mezencefalice și oliva inferioară (Grünthal și Waldes-Bück, 1960; Druckmann și colab., 1962). Leziunile olivare și implicarea triunghiului olivo-dento-rubric sînt interesate din punctul de vedere al corelării miocloniilor vîlului cu hiperkineziile ritmice oro-lingo-palatine. Este surprinzător faptul că neurolepticele ce pot induce ticuri iatrogene au un efect favorabil asupra ticurilor de alte origini. Weingarten (1968) consideră că în corpii striati și în sistemul infrastriato-palido-rubro-nigro-olivar există două tipuri de celule diferite, ce sînt menținute în echilibru de sistemul tecto-reticu-

lar. Neurolepticele produc, la pacienții fără afecțiuni extrapiramidale, o tulburare a echilibrului prin blocarea sinapselor sistemului reticular, rezultând o dezinhibiție responsabilă de apariția ticurilor. Când există o dereglare primară a acestor două tipuri de celule antagoniste, neurolepticele ameliorează ticurile preexistente, influențând celulele motorii din globul palid, care au o activitate exagerată datorită afecțiunii de bază.

Ticurile provocate de levodopa debutează oral, dar cuprind întreaga musculatură și sînt înglobate în mișcări involuntare de un mare polimorfism, greu descriptibile. Sînt determinate de preponderența sistemului dopaminergic, apar în perioadele în care drogul își face efectul maxim și dispar după o ușoară reducere a dozelor.

4. Ticuri în alte afecțiuni. *Hemispasmul facial*. Se caracterizează printr-o contracție bruscă, involuntară și sinergică, a tuturor mușchilor inervați de facial sau numai a unei părți a acestora. Debută de obicei după 40 de ani și este mai frecvent la femei. Începe cu o ușoară contracție a cîtorva fascicule musculare (frecvent blefarospasm), cuprinde noi grupe musculare, afectînd în final hemifața în întregime. Rareori este bilateral. Pe fondul de contractură se observă mici contracții, ca un freamăt muscular (fig. 214). Printr-o sinergie paradoxală, concomitent cu închiderea ochiului, fruntea se încrețește și sprînceana se ridică, aspect ce nu poate fi imitat. Spasmul poate fi predominant tonic, predominant clonic sau tonico-clonic, cloniile fuzionînd într-o contracție tetaniformă. Survine în accese spontane, criza durează de la cîteva secunde la un sfert de oră și este nedureroasă. Odată declanșată, nu poate fi controlată voluntar. Hemispasmul facial este accentuat de emoții, oboseală, închiderea puternică a ochilor. Apare și în timpul somnului. Nu este însoțit de ticuri vocale sau elemente obsesionale. Poate dura ani de zile fără nici o tendință de ameliorare sau poate avea remisiuni mai mult sau mai puțin îndelungate.

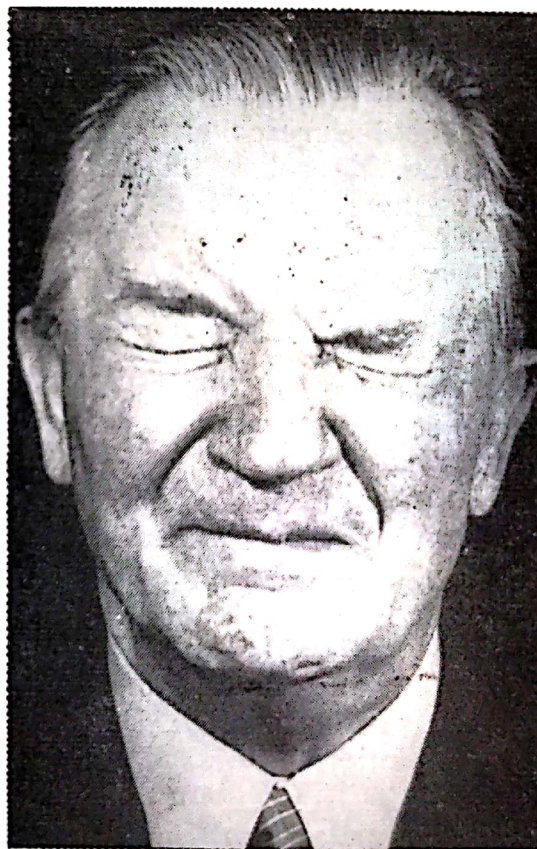


Fig. 214 — Paraspasm facial.

Contractura secundară unei paralizii periferice poate căpăta caracterul hemispasmului facial. În anamneză există însă o paralizie facială periferică și examenul clinic evidențiază încă sechele mai mult sau mai puțin importante. În acest caz închiderea voluntară a ochilor se însoțește de ridicarea sincinetică, involuntară, a comisurii bucale de partea bolnavă.

Electromiografic, în repaus în hemispasmul facial idiopatic nu apare nici o activitate, pe cînd în cel postparalitic se înregistrează o activitate continuă (Thiebaut și colab., 1954).

Wartenberg (1952) consideră că în nucleul facialului există două sisteme motorii: unul subordonat, care produce hiperkinezia, și altul superior, care îi inhibă activitatea. Lezarea sistemului superior determină apariția hemispasmului. În paralizia facială periferică, sistemul inferior, mai vechi filogenetic, se reface înaintea celui superior. O iritație a facialului la nivelul găurii stilomastoidiene, cu perturbarea irigării, sau o strangulare a nervului prin fibrozarea tecii în canalul Fallope ar putea fi de asemenea responsabile. Trigemenu, prin anastomozele sale cu facialul, ar juca un rol, impulsurile senzoriale puternice putînd trece în nervul motor. Unii autori susțin încă și posibilitatea unei leziuni corticale, subcorticale sau extrapiramidale (Bettag și colab., 1961).

Hemispasmul facial poate apărea în diverse situații clinice: tumori de unghi ponto-cerebelos comprimînd facialul sau trigemenul, meningite bazale, arahnoidite de fosă posterioară, anevrisme de arteră bazilară, abcese, tumori de trunchi cerebral, herpes zoster geniculat, tumori ale unghiului mandibulei și afecțiuni ale urechii medii.

Ticul dureros al feței. Va fi amintit numai pentru a se evita o omisiune. Nevralgia trigeminală determină contracții clonice și apoi tonice în hemifața afectată, pe fondul unor dureri atroce. Dispare la încetarea durerii.

Ticurile hipoglicemice. Au fost raportate de Wilder (1946) și Weingarten (1968). Pe fondul hipoglicemiei pot apărea ticuri și mișcări coreice la față, membre, mușchii abdominali, torticolis, megafonie, negativism, idei paranoide și tulburări de conștiință. Anatomopatologic, s-au găsit granulații plasmatiche în celulele corpiilor striati și lipodistrofie în oliva inferioară.

Diagnostic diferențial. *Crizele jacksoniene* se diferențiază prin extinderea cloniilor conform somatotopiei corticale și modificările EEG.

Coreea acută pune probleme de diagnostic prin asemănarea mișcărilor involuntare, intricarea de ticuri autentice și existența tulburărilor psihice. Evidențierea micilor mișcări coreice în teritorii limitate (deget), inimitabile, neinfluențate de voință, corelarea cu un episod reumatismal pot tranșa diagnosticul. De asemenea *coreea cronică*, în care se asociază pseudomanierismul, poate crea dificultăți, dar caracteristice sînt ereditatea și apariția demenței.

Gesturile și mișcările anormale ale psihopaților, ca grimasele cata-tonice, stereotipiile motorii demențiale și ipohondriace, gesturile rituale obsesionale trebuie deosebite de ticuri, în general, și de cele neuroleptice, în special.

Tratament. Încadrarea ticului în contextul său etiopatogenic este esențială pentru rezultatele terapeutice.

Un blefarospasm parkinsonian sau un tic într-o degenerescență hepatolenticulară implică tratamentul afecțiunilor de bază. Ticurile iatrogene dispar prin reducerea dozelor de levodopa sau suprimarea neurolepticelor și administrarea de anticolinergice. Ticurile postneuroleptice tardive sînt mai puțin influențate.

Hemispasmul facial poate obliga la infiltrații cu novocaină, alcoolizări ale nervului sau secționări ale ramurilor sale periferice, urmate eventual de anastomoze cu nervul spinal accesoriu sau hipoglos.

Rizotomia cervicală și talamoliza stereotaxică este deseori propusă în torticolis.

În maladia Gilles de la Tourette, lezarea stereotaxică bilaterală a nucleilor intralaminari și mediani talamici, dă rezultate bune asupra ticurilor și coprolaliei (Hassler și Dieckman, 1970).

Tratamentul medical este simptomatic și modest ca eficiență. Se utilizează clordiazepoxidul (Napoton, 20—40 mg/zi), benzodiazepinele (Diazepam, 10—40 mg/zi), clorpromazina (Clordelazin, 100—400 mg/zi), propericiazina (Neuleptil, 10—40 mg/zi), trihexifenidilul (Romparkin 4—8 mg/zi).

Rezultate bune au fost raportate mai ales după butirfenone (Haloperidol, 1—10 mg/zi) (Seignat, 1961; Chapel și colab., 1965; Dugas și colab., 1975) și tioperazine (Majeptil, 10—30 mg/zi) (Richardeau și Asfar, 1962; Lucas (1967).

Gimnastica de reeducare cu scopul de a întări mușchii antagoniști și psihoterapia sînt recomandabile (Bergès, 1977).

BIBLIOGRAFIE

- ADAMS R. D., VAN BOGAERT L., EECKEN H. V. — *Psychiat. et Neurol. (Basel)*, 1961, 142, 3, 219—259.
- ADAMS R. D., VAN BOGAERT L., EECKEN H. V. — *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1964, 28, 584—608.
- AGID Y., JAVOY F., GLOWINSKI J., BOUVET D., SOTELLO C. — *Brain*, 1973, 58, 291—301.
- AGID Y., GUYENET P., GLOWINSKI J. — *Brain Res.*, 1975, 86, 488—492.
- AJURIAGUERRA J., SIGWALD J., PIOT C. — *Presse méd.*, 1954, 62, 86, 1 813—1 816.
- AJURIAGUERRA J., HECAEN H. — *Encycl. méd. Chir.*, 17 037 H₁₀, Neurologie, vol. I, Paris, 1954.
- AKELAITIS A. J. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1944, 51, 27—34.
- ALAJUANINE TH., MIGNOT H., MOZZICONACCI — *Rev. neurol.*, 1939, 72, 66—71.
- ALBE FESSARD D. — *Monoamines, noyaux gris centraux et syndrome Parkinson*, Georg et Cie, Genève; Masson et Cie, Paris, 1971, p. 243—262.
- ALEMA G., BIGNANI A. — *Riv. sper. Freniat.*, 1959, 83, 4, 1 491—1 623.
- ALEXANDER L. — *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1942, 21, 334—383.
- ALLAN W. — *Arch. intern. Med.*, 1937, 60, 424—446.
- ALLEN I. V., DERMOTT E., CONNOLLY J. H., HURWITZ L. J. — *Brain*, 1971, 94, 715—724.
- ALLEN R. J. — În: „The Practice of Pediatric Neurology” (ed. K. F. Swain, F. S. Wright), vol. II, C. V. Mosby, Saint-Louis, 1977, p. 758—759.
- ALVORD E. C. — În: „Pathogenesis and Treatment of Parkinsonism” (ed. W. S. Field), MacMillan Comp., Londra, 1955.
- ALVORD E. C. — În: „Pathology of the Nervous System” (ed. J. Minckler), vol. I, McGraw-Hill Book Comp., New-York, 1971, p. 1 152—1 161.
- AMINOFF J. L., TRENCHARD A., TURNER P., WOOD W. G. — *Lancet*, 1974, 7 889, 1 115—1 116.
- ANDEN N. E., DAHLSTRÖM A., FUXE K., LARSSON K. — *Acta pharmacol. (Kbh.)*, 1966 (a), 24, 264.
- ANDEN N. E., DAHLSTRÖM A., FUXE K., HÖKFELT T. — *Acta physiol. scand.*, 1966 (b), 68, 419—420.
- ANDEN N. E. — În: „Monoamines, noyaux gris centraux et syndrome de Parkinson”, Masson et Cie, Paris; Georg et Cie, Genève, 1971, p. 61—72.

BOLI DEGENERATIVE ȘI EREDITARE ALE SISTEMULUI NERVOS

VIORICA MARCUȚIU

6.1. CONSIDERAȚII GENERALE

Conceptul de boală degenerativă a sistemului nervos a fost creat în urmă cu un secol de către Nicolaus Friedreich, odată cu izolarea ataxiei ereditare ca entitate clinică nouă, caracterizată anatomic prin degenerarea cordoanelor posterioare ale măduvei, ale căilor spino-cerebeloase și coloanei Clarke, deschizând astfel capitolul vast al bolilor degenerative ereditare.

Termenul de „degenerare” a fost introdus de Morel (1857) în sens medico-legal pentru a diferenția pe cei normali fizic și psihic la naștere de cei „inferiori” stigmatizați. În cartea sa „*La dégénérescence*” atribuie bolile și declinul moral alcoolismului, altor factori sociali și eredității. Mai târziu Féré (1894), în cartea: „*La famille névropathique*”, leagă termenul „degenerare” de unele boli neurologice (cit. de Vinken).

În 1892 Gowers a denumit aceste situații „abiotrofii”, dar termenul nu a făcut altceva decât să sugereze că sistemul nervos în cazurile descrise a fost înzestrat cu rezistența vitală inadecvată, cu reducerea capacității lui de supraviețuire, pentru că unele din părțile sale structurale încetează să mai funcționeze și se dezintegrează.

În 1902 Jendrassik bazează conceptul eredo-degenerativ pe criterii histopatologice și pe o mai clară înțelegere a mecanismelor genetice, dându-i o semnificație asemănătoare celei de „abiotrofie” a lui Gowers.

De atunci s-au descris numeroase entități clinico-anatomice eredo-familiale tipice, atipice, de trecere sau asociate grupate pe baza datelor anatomice care evidențiau modificări degenerative celulare. Interpretarea anatomoclinică anterioară exclusiv celulară se explică prin stadiul istoric al cercetării neurologice, determinat de etapa neuro-anatomică și a metodelor ei fundamentale.

Inițial neuropatologia a avut meritul de a evidenția și detalia corpul celulei nervoase, însă, izolat de celula glială și orice proces celular. Odată cu progresul realizat de școala spaniolă, cu posibilitatea preparării electivă a gliei și în ultimele decenii prin extinderea studiului leziunilor degenerative la nivelul nervilor și al tuturor elementelor țesutului nervos cu ajutorul metodelor histochemice, s-a întregit conceptul asupra degenerării sistemului nervos, restrâns la început, la o interpretare neuropatologică celulară, insuficientă pentru a explica abundența sindroamelor degenerative și ereditare.

Totodată s-a neglijat în această etapă și rolul factorilor exogeni în determinarea modificărilor degenerative, factori care pot deveni agenți interni nocivi, patogeni într-o parte din procesele endogene.

Recent proba a fost făcută cu boala Creutzfeld-Jakob care era inclusă de către anatomia patologică clasică în grupul fenomenelor spongiforme ale sistemului nervos central, dar care s-a dovedit că nu este endogenă cum se credea, ci o boală transmisibilă, corespunzătoare unei infecții virale atipice, fără reacție inflamatorie.

Asistăm azi la remanierea noțiunii de boală eredo-degenerativă a sistemului nervos, datorită importantelor progrese în domeniul biologiei, geneticii și neuropatologiei. Vechea definiție care cuprindea numai procesele degenerative neuronale de origine genetică în sensul direct al cuvântului, o afectare a structurii celulei nervoase ca rezultat al degradării, necrobiozei, dezintegrării ei, cu pierderea structurii țesutului, este înlocuită azi printr-o definiție mult mai cuprinzătoare: degenerarea este un proces patologic progresiv, care duce la dezintegrarea structurii afectate, structură care poate fi un organocit celular, o celulă, un sistem de celule, un organ sau chiar organismul întreg. Iar ca boală degenerativă: un proces complex caracterizat prin apariția autonomă patognomonică a schimbărilor degenerative. Realizările notabile în acest domeniu, numeroasele date referitoare la corespondența elementară dintre structura și funcția sistemului nervos nu pot explica totuși alterarea topică a „patternului” și nici nu pot oferi o clasificare definitivă a acestor boli pentru că o clasificare morfologică este numai o anticipare a celei etiologice și nozologice.

Asocierea cercetării histochemice cu cea histofizică, incluzând cercetarea ultrastructurii prin utilizarea microscopiei electronice, examenul histochemic al enzimelor celulare, cât și examenul imunohistologic pe culturi de țesuturi, a perfecționat descrierea morfologică amănunțită a schimbărilor degenerative celulare.

Cu toate acestea, pentru precizarea degenerării sistemului nervos și în special a sistemului nervos central este necesar un studiu chimic și funcțional al organizării celulei nervoase, al interconexiunii elementelor nervoase, al sinapselor, al întregii structuri arhitectonice a sistemului nervos central și, la distanță, al tipului particular de leziune, pe baza corespondenței între structură și funcție.

În aprecierea proceselor degenerative ale sistemului nervos trebuie să se țină cont, de asemenea, de țesutul mezodermal și de componentele ectodermale, factori integranți ai procesului de metabolism cerebral, modificările acestora putând provoca îmbolnăvirea acestuia (de exemplu boala Fahr — calcifierea nearteriosclerotică a vaselor capilare

cerebrale — este o boală degenerativă vasculară, cu determinarea regională în pallidum intern).

Se poate întregi definiția bolilor degenerative ale sistemului nervos central și elementelor sale prin aceea că pot fi considerate ca atare numai cele ce au caracteristic modificări degenerative primare.

6.2. CLASIFICAREA BOLILOR DEGENERATIVE ȘI EREDITARE ALE SISTEMULUI NERVOS

Deși semnalate de un secol și grupate după variatele tablouri clinice și caractere anatomice ele nu sînt încă definitiv sistematizate.

Neurologii moderni înclină să considere o serie de boli sau tulburări, ca fenomene degenerative, atunci cînd nu pot fi atribuite unor cauze: microbiene, toxice sau metabolice și să le eticheteze drept tulburări eredo-degenerative cînd pedigree-ul bolnavului semnalează cazuri identice ori asemănătoare sau numai unele dintre simptome asemănătoare. Progresele înregistrate în domeniul geneticii, bazate pe studiul substratului molecular al eredității și consecutiv al proceselor sale biochimice, au contribuit la gruparea lor, la delimitarea unor entități nozologice. Un grup relativ mare de tulburări au fost eliminate dar se simte necesitatea unei mai simple rearanjări a tulburărilor nervoase și musculare după o schemă care să reprezinte cauza esențială, patogenia bolii și fenomenologia ei.

Încercarea de grupare pe baza elementelor comune, istoricul familial, bolnavi la naștere normali, boala care interesează primar sistemul nervos, debut insidios aproximativ la aceeași vîrstă, evoluție lent progresivă și degenerarea sistemului nervos sau ale unor părți ale sistemului nervos nu a condus totuși la sistematizarea lor.

Dificultatea principală se pare că ar fi infinita lor varietate, raritatea cazurilor identice sau „clasice” chiar în aceeași familie, precum și frecvența mare a formelor fruste sau abortive.

Încă din secolul trecut s-a observat că ataxia ereditară Friedreich cu tablou clinic bine conturat nu era identică în aceeași familie; chiar Marie (1892) afirma că „fiecare familie interpretează boala în felul său”, relevînd arbitrarul în gruparea ataxiilor ereditare.

Pentru prima dată Jendrassik (1902) consideră cazurile de ataxie familială spinală Friedreich, ataxia spino-cerebeloasă Pierre Marie, paraplegia spastică Strümpel-Lorrain, atrofia peronieră neurogenă Charcot-Marie-Tooth, drept tipuri diferite de boală degenerativă unică.

Mai tîrziu Holmes (1907), pe baza descrierii leziunilor degenerative la nivelul măduvei, încearcă să dea o clasificare semnalînd legătura dintre ataxia spinală Friedreich și paraplegia spastică Strümpel.

Mollaret (1929), odată cu introducerea termenului de „boala eredo-degenerativă spino-cerebeloasă” a semnalat inseparabila legătură între degenerarea predominant spinală din ataxia Friedreich și cea predominant cerebeloasă din ataxia ereditară Marie. Tot atunci a propus o clasificare a bolilor eredo-degenerative spino-cerebeloase, care a fost adoptată de către majoritatea neurologilor, ea fiind necesară pentru: orientarea pentru a le distinge de alte boli și pentru că nu există alta mai

rațională, fundamentată pe date genetice, anatomice, biochimice perfecționate.

Mollaret consideră ca boli eredo-degenerative, spino-cerebeloase sau eredoataxii: boala Friedreich; ataxia cerebeloasă Pierre Marie; paraplegia spastică familială Strümpel-Lorrain; distazia areflexică (sindromul Roussy-Lévy).

Ulterior s-au stabilit unele relații între bolile eredodegenerative spino-cerebeloase și amiotrofia neurogenă Charcot-Marie-Tooth, iar în 1921 odată cu descrierea dissinergiei cerebeloase Ramsay Hunt se semnalează asocierea sau apariția ei în familii cu ataxie Friedreich.

Eredoataxiile, grup foarte eterogen clinic și genetic, grupează azi mult mai multe boli ereditare și degenerative care au ca simptom principal ataxia sau ataxia asociată cu alte simptome care se suprapun de la o boală la alta.

Grupul atrofiilor cerebeloase familiale cuprinde în principal: atrofia olivo-ponto-cerebeloasă familială, atrofiile cerebeloase corticale, dissinergia cerebeloasă mioclonică.

Acest capitol, considerat ca cel mai încurcat, este dezvoltat și sistematizat de Greenfield (1954) pe baza clasificărilor date de Welte și Zülch. Autorul recunoaște 2 grupuri de atrofii cerebeloase:

— *grupul A*, tip Menzel, cu leziuni degenerative la nivelul căilor aferente: ponto-olivare și spino-cerebeloase cu atingerea uneori și a protoneuronului din bulb;

— *grupul B*, tip Holmes, mai restrâns cu atrofii cerebeloase corticale, familiale, unde degenerarea spino-cerebeloasă este foarte redusă.

Odată cunoscută forma pură, completă a bolii studiate, devine posibilă atașarea formelor incomplete, oligo-simptomatice sau chiar monosimptomatice. Acestea i se mai pot asocia alte leziuni degenerative cu caracter ereditar, situate în trunchiul cerebral, la nivelul nucleilor de la bază sau nucleului dințat, cohlear, nervului optic, sau chiar forme de atingere difuză a sistemului nervos.

Neurologi eminenți au legat numele lor de unele boli sau sindroame de eredoatrofii. Aceste denumiri servesc drept puncte de reper mai comode dar care nu trebuie și nu pot elimina descrierea altor asocieri posibile.

Orientarea nouă în patologia nervului bazată pe achizițiile științifice relativ la fluxul și transportul axoplasmatic, al turnoverului compuşilor mielinici cît și în structura interstițiului nervului a condus în ultimele decenii la o mai însemnată dezvoltare a capitolului neuropatiilor degenerative cu determinism genetic și la descrierea a tot mai numeroase entități clinicoanatomice.

Neuropatia hipertrofică ereditară descrisă de către Dejerine-Sottas, destul de controversată, cunoaște azi o explicație a demielinizărilor și remielinizărilor recurente, sau alte neuropatii degenerative ereditare distrofice-axonale: amiloidă sau dismetabolice ca heredopatia atactică neuriformis Refsum, neuropatia cu paralizii recurente pur motorie sau neuropatia senzorială ereditară, dovedindu-se posibilitatea asocierii lor cu alte boli degenerative ereditare.

De asemenea o bună parte din grupul bolilor degenerative extrapiramidale, ereditare au beneficiat de importante descoperiri cu privire la

etiopatogenia lor; amintim descoperirea deficitului de GABA în coreea cronică, a dopaminei în boala Parkinson sau consecutive tulburărilor metabolice înăscute, deficit de ceruloplasmină și acumularea de cupru tisular în degenerescența hepatolenticulară. Analiza enzimelor la nivelul celulelor ușor abordabile — hematii, leucocite, fibroblaști în cultură, contribuie tot mai mult la detectarea erorilor înăscute de metabolism care printr-o singură defecțiune enzimatică pot determina un anumit tablou clinic sau fiecare enzimă deficitară o entitate distinctă.

După unii autori cu toate realizările înregistrate în studiul acestui vast domeniu de boli degenerative și ereditare care afectează fasciculele spino-cerebeloase, cortico-spinale, olivo-ponto-cerebeloase, nucleii dinți, cohleari, neuronii motori medulari sau ai nucleilor bazali, precum și degenerarea nervilor periferici nu a progresat suficient comparativ cu studiul lor descriptiv morfologic foarte detaliat.

Desigur, este mai facilă elucidarea patogeniei tulburărilor nervoase în care apar metaboliți intermediari sub forma de produse depozitare patologice, decât să se descopere de ce o parte a sistemului nervos suferă o dezintegrare, ce deseori nu lasă urme care să dovedească natura procesului patologic.

De un real folos s-a dovedit studiul genetic ce cunoaște azi o adevărată recrudescență, fiind indispensabil pentru înțelegerea și sistematizarea acestor boli.

La încercarea de a sistematiza bolile degenerative și ereditare principala ordonare a rămas totuși cea topografică. Se descriu astfel boli degenerative, care produc: leziuni ale nervilor, ale măduvei, ale cerebelului și trunchiului cerebral, ale nucleilor de la bază și ale cortexului cerebral.

Cei mai mulți autori păstrează această scindare pentru motivul că nu dispunem încă de cunoștințele necesare pentru a le putea regrupa.

Neexistînd, pînă în prezent, o clasificare definitivă, datorită dificultăților amintite, utilizăm pentru prezentarea bolilor eredo-degenerative numeroase lucrări clinice, paraclinice, genetice, monografice cunoscute pînă în prezent, care delimitează entitățile clinice și anatomice, precum și formele variate ale aceleiași boli degenerative primare ale sistemului nervos central sau periferic, asociate sau nu cu alte tablouri clinice bine marcate sau rar întîlnite.

6.3. EREDOATAXIA SPINALĂ FRIEDREICH

Ataxia Friedreich este o boală eredo-familială degenerativă progresivă, caracterizată clinic prin: tulburări de mers, deficit motor și de coordonare predominant la membrele inferioare, modificări ale vocii și vorbirii, diminuarea și abolirea reflexelor osteotendinoase, tulburări de sensibilitate profundă, semnul Babinski bilateral, amiotrofii distale cu deformări ale picioarelor, cifoscolioză, iar anatomopatologic prin: leziuni degenerative la nivelul măduvei, fasciculelor spino-cerebeloase, fasciculelor Goll și Burdach la nivelul rădăcinilor posterioare și ganglionilor spinali, asociate cu leziuni degenerative miocardice, osoase sau cu anomalii congenitale la nivelul sistemului nervos sau în afara lui.

Istoric. Friedreich publică în 1863 primele observații asupra unor bolnavi membrii a 3 familii suferinzi de o boală degenerativă, localizată la nivelul fasciculelor spinale posterioare la care simptomul principal era ataxia ereditară. Deși a descris primul boala, abia în 1882, Brousse în Franța o recunoaște și o denumește „boala Friedreich“, studiul lui N. Friedreich despre ataxia ereditară spinală fiind considerat clasic.

Numele lui Friedreich care în perioada de pionierat a descoperit în neurologie domeniul bolilor degenerative și ereditare, rămâne legat de cea mai frecventă formă de eredoataxie.

Etiologie. Friedreich a considerat boala determinată de o predispoziție ereditară. Mai târziu încercarea de a grupa bolile degenerative a impulsat studiul transmiterii genetice a bolii. Astfel Bell și Carmichael (1939) în amplul lor studiu monografic arată că boala Friedreich se transmite recesiv, de 3 ori, mai frecvent decât dominant, existând și posibilitatea apariției formelor sporadice, abortive chiar în mai multe generații.

Variabilitatea vârstei de debut, a decesului, durata bolii în general s-ar explica prin aceea că în grupul dominant debutul este precoce, iar apariția bolii înainte de pubertate reduce foarte mult șansele eredității.

Trăsăturile specifice pot fi transmise fie pe linia masculină, fie feminină, boala dezvoltându-se la urmași — de obicei la frați, surori, adesea în mod regulat. Transmiterea directă apare mai rar, ea se poate sări peste una sau mai multe generații și atunci poate apare drept sporadică.

După McNutt (1960) formele „mixte“ ar putea fi explicate prin acțiunile unei gene autosomale a cărei expresie este influențată de o genă neidentificată și de factori de mediu necunoscuți care produc asemănări și diferențe ale simptomelor clinice în aceeași familie, ordinea și răspândirea leziunilor sugerează acțiunea aceluiași proces de bază.

În boala Friedreich consanguinitatea a fost înregistrată doar în procent de 12,5 din cazuri.

După Pratt (1967) modul de transmitere este recesiv iar puținele cazuri cu transmitere dominantă a bolii le consideră exemple atipice ale altor forme de eredoataxii. Brain și Walton (1969) confirmă transmiterea recesivă, dar admit și posibilitatea apariției cazurilor cu transmitere dominantă și a cazurilor sporadice.

Numeroși factori exogeni infecțioși, traumatici pot acționa ca factori precipitanți. Ei pot evidenția primele semne de boală sau să determine o evoluție rapidă a acesteia.

Cu toată bogăția de date asupra modului de transmitere ereditară a bolii, factorii etiologici rămân încă necunoscuți.

Anatomie patologică. Friedreich la cele 4 cazuri autopsiate (decdate de febră tifoidă) evidențiază degenerarea esențială în măduvă în cordoanele posterioare și porțiunea învecinată din cordoanele laterale cu reducerea de volum și degenerarea rădăcinilor posterioare și ganglionilor spinali, predominant în regiunea lombară. Cu excepția unui caz, ce prezenta și degenerarea nucleului nervului hipoglos, trunchiul cerebral, cerebelul și emisferele cerebrale nu aveau leziuni (fig. 215).

Spiller (1910) a observat degenerarea foarte accentuată a fascicului lui *gracilis*, diminuarea volumului pedunculilor cerebeloși superiori și a numărului neuronilor din nucleii dințiți, moderată atrofie girală a cor-

texului frontal cu reducerea celulelor Betz cît și atrofia fasciculelor piramidale la nivelul trunchiului cerebral și măduvei, avînd dubii asupra sediului degenerării primare a căilor piramidale, încrucișate.

Toți autori consideră ca elemente caracteristice ale degenerării sistemice ereditare: 1) neuronii din sistem involuează retrograd și mor de la periferia axonului spre corpul celular (fasciculele piramidale în boala

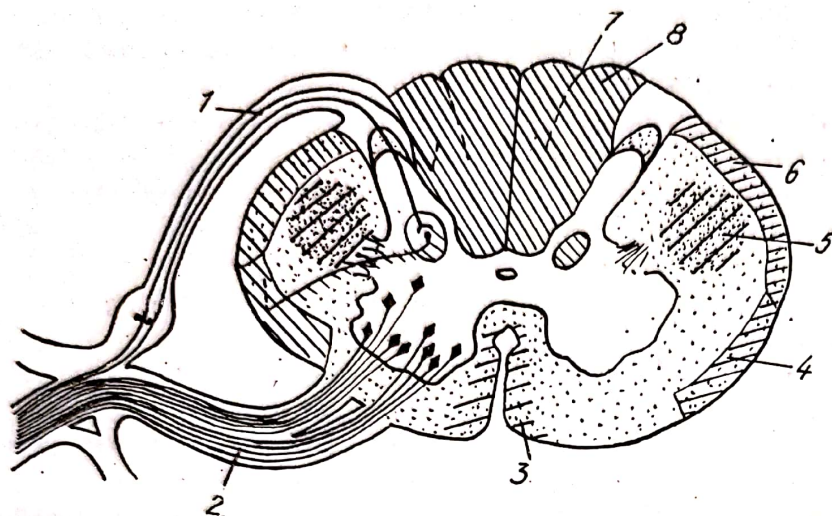


Fig. 215 — Schema leziunilor (zonele hașurate) în erdoataxia spinocerebeloasă Friedreich:

1 — rădăcina posterioară; 2 — rădăcina anterioară; 3 — fasciculul piramidal (direct); 4 — fasciculul spino-cerebelos (încrucișat); 5 — fasciculul piramidal (încrucișat); 6 — fasciculul spino-cerebelos direct (Flechsig); 7 — fasciculul Goll; 8 — fasciculul Burdach.

Friedreich suferă o degenerare abundentă în regiunea inferioară a măduvei) și 2) procesul degenerativ afectează atît stratul mielinic cît și fibrele nervoase axonale la care se asociază glioză secundară. Modificările nervilor sînt mai pronunțate distal la membrele inferioare, interesează mai mult fibrele groase cu relativa păstrare a fibrelor subțiri, modificări care în evoluție conduc la atrofii musculare distale, tardive.

Referitor la degenerarea cordoanelor posterioare ale măduvei Blackwood subliniază faptul că fasciculul Goll este afectat întîi și degenerază în întregime dezintegrîndu-se în final, pe cînd fasciculul Burdach este mai puțin atins sau mult mai tîrziu. Apare aproape concomitent o diminuare a fibrelor rădăcinilor posterioare care devine maximă în regiunea umflăturii lombo-sacrate.

Examenul căii senzitive periferice la microscopul electronic arată o degenerare neuronală extinsă; sînt lezați neuronii mari din ganglionii spinali, precum și fibrele lor mielinice groase, centrale sau periferice. Degenerarea neuronală este selectivă, constant fibrele subțiri ale nervilor rahidieni, cît și în nervii senzitivi periferici, observație care sugerează natura metabolică a bolii, tulburările fiind predilecte în acești neuroni în comparație cu neuronii cu fibre subțiri și scurte. Dyck și Lambert (1968) cu ajutorul metodei fibrei „separate” studiază histologic cantitativ nervul sural și constată o însemnată reducere a fibrelor groase mielinice ca dovadă a degenerării selective a neuronilor cu fibre groase mielinice din ganglionii spinali. Se precizează că se reduc cel mai mult fibrele groase mielinice cu diametru între 9—14 microni, iar cele rămase sînt slab mielinizate și au distanțele internodale mai scurte.

Mecanismul patogenetic al bolii, foarte mult discutat este încă de domeniul ipotezelor. Majoritatea autorilor admit o deficiență ereditară intrinsecă (Willson, 1954). Pe o măduvă congenital subdezvoltată unele

sisteme fiziologice încep să decadă după un anumit interval de viață, mai scurt sau mai lung și se opresc în funcțiune, proces care uneori este declanșat de factori externi. Pentru o cauză necunoscută jumătatea posterioară a măduvei este mai afectată ca și cum ar avea mai puțină vitalitate. Alți autori corelează leziunile degenerative medulare cu cele miocardice ca urmare a acțiunii unor toxice. Se sugerează că o ereditate neuropatică ar putea fi urmarea unei infime aberații metabolice genetice care determină simptome clinice în funcție de stadiul de dezvoltare al sistemului nervos. În ultima perioadă observarea tulburării metabolismului hidraților de carbon în boala Friedreich a fost urmată de cercetări asupra anomaliilor metabolice și a controlului enzimatic al proceselor oxidative intracelulare. Robinson (1916) publică observații interesante asupra enzimelor metabolismului hidraților de carbon în măduvă și creier la bolnavii cu ataxie Friedreich. El constată o scădere constantă a enzimelor (lactat dehidrogenază, aldolază, gluco-6-fosfat-dehidrogenază, fosfoglucoizomeraza) în celulele coloanei Clarke și uneori în celule Purkinje, iar substanța albă a cordoanelor posterioare suferă modificări obișnuite celor găsite în degenerarea fibrei.

Studiul enzimelor hidrolitice relevă creșterea acidfosfatazei și 5-nucleotidazei la nivelul cordoanelor posterioare cu reducerea pînă la dispariția activității enzimatică a celulelor Purkinje și ale coloanei Clarke.

Nu s-au găsit modificări în metabolismul triptofanului.

În substanța albă a măduvei bolnave, se observă o scădere a lipidelor; iar dintre acizii aminați liberi, un nivel foarte scăzut în mod constant îl au: acidul aspartic, acidul glutamic și leucina. Acestea din urmă sînt considerate modificări biochimice secundare asemănătoare celor întîlnite în boala neuronului motor. Modificările biochimice constante în boala Friedreich sugerează că boala este o boală geneto-biochimică certă, încă nedescifrată. Descoperirea acestei tulburări biochimice va putea determina o clasificare științifică a bolilor degenerative spino-cerebeloase.

Debutul poate avea loc la pubertate sau mai devreme (la 7—8 ani) și mai rar după 15 ani. Bell și Carmichael arată că vîrsta medie la cele 644 cazuri studiate era de 11 ani. Există o legătură între vîrsta de debut și caracterul clinic sau posibilitatea asocierii cu alte anomalii. Se constată că frații sînt afectați la aceeași vîrstă; de aici se conchide că dacă fratele mai vîrstnic depășește vîrsta de debut nu va mai face boala.

După Wilson vîrsta medie este de 7—14 ani dar primele semne pot coborî mult sub această vîrstă. Din perioada în care copilul poate să-și amintească el știe că a avut mers prost și a avut picioarele mai scurte și butucănoase. Azi se admite că de cele mai multe ori debutul este înainte de 20 ani, fiind egal la frați, cu mențiunea că dacă copilul sau adolescentul suferă de o boală infecțioasă severă debutul poate fi precipitat avînd loc mai repede decît la fratele său. Semnele prodromale apar uneori cu 5—10 ani înainte de apariția ataxiei sub formă de: oboseală, astenie, stare de nervozitate. Întotdeauna debutul este insidios cu greutate în mers. Tulburările de mers au caracter progresiv ducînd la imposibilitatea de a alerga. Această agravare este favorizată și de apariția deformărilor degetelor, plantelor cît și de scăderea sensibilității pro-

funde. Semnele subiective pot să apară concomitent sub formă de parestezii sau dureri fulgurante în membrele inferioare. Tulburările de mers se accentuează când bolnavul închide ochii sau execută proba Romberg relevând existența tulburărilor de sensibilitate proprioceptive prin insuficiența cordoanelor posterioare medulare.

Ataxia este asociată frecvent cu tulburări de echilibru de origine labirintică, cu nistagmus și hipoexcitabilitate labirintică. Mai rar debutul poate apare sub forma deficitului motor în membrele superioare cu dizartrie și nistagmus asociată sau nu cu deformări ale plantelor sau cu cifoscolioză. Excepțional se notează surditate și atrofie optică înaintea ataxiei.

Simptomatologie. *Ataxia* este simptomul principal; ea se manifestă la nivelul membrelor în mers, începând constant la nivelul membrelor inferioare perturbând progresiv statica și mersul; bolnavul în picioare este instabil, poate merge la început fără sprijin dar nesigur, cu pași ezitanți, cu brațele și picioarele îndepărtate pentru a-și menține echilibrul. Tulburările se accentuează la coborâtul scărilor în stațiunea unipedă sau la proba Romberg. Ulterior tulburările ataxice apar și la membrele superioare. Bolnavul execută cu dificultate mișcările fine, nu poate băga ață în ac decât după numeroase încercări etc., prinderea unui obiect se face numai după multe mișcări oscilatorii succesive ale brațului și mâinii în jurul lui.

Tulburarea de echilibru poate avea și origine labirintică, evidențiindu-se în aceste cazuri un nistagmus, hipoexcitabilitate labirintică, semnul Romberg, putând fi deci de origine ataxică sau labirintică. Mersul are caracter tabeto-cerebelos, de obicei predomină incoordonarea cerebeloasă, membrele inferioare fiind mai afectate decât cele superioare. Incoordonarea statică segmentară se pune în evidență la membrele superioare cu proba brațelor întinse și probele de pareză la membrele inferioare. În aceste poziții membrele oscilează fără a-și putea menține imobilitatea.

La debut motilitatea cinetică axială este mai afectată decât motilitatea cinetică segmentară, ce se evidențiază prin incoordonarea cerebeloasă, hipermetrie, asinergie și adiadocokinezie.

Se observă și asinergia trunchiului când bolnavul este în picioare, în mers, cât și la întoarcere pe loc.

Prin repetarea mișcărilor incoordonarea cinetică rămâne discretă, persistând tulburările de echilibru și instabilitatea coreiformă, denumire dată de Charcot incoordonării statice segmentare.

Ataxia mersului se observă la toți bolnavii dar nu este evidentă de la început. Diferențierea incoordonării cerebeloase de ataxie se permite pe baza unor caractere. În incoordonarea cerebeloasă mișcările nu se accentuează după închiderea ochilor și pot fi corectate parțial prin atenție, incoordonarea se accentuează când bolnavul execută mai multe mișcări simultan sau când echilibrul general nu este asigurat, pe când bolnavul ataxic nu poate să-și orienteze mișcările în vederea atingerii unei ținte, tulburarea fiind relevată sau agravată prin suprimarea controlului vizual.

Mișcări involuntare se descriu frecvent fie cu mișcări de balansare, oscilatorii ale capului și membrelor, ca și în coree, semnalate de Fried-

reich și Socca („coreatische Bewegungen“), dar care nu apar în repaus ca în coreea adevărată, ci numai în mișcarea voluntară și nu cu bruschețea acesteia. În stadiile avansate se poate instala o neliniște motorie cu mișcări involuntare coreiforme, asociate cu tremurătura intențională și instabilitate motorie cerebeloasă, asemănătoare celei din coreea cronică. Unii autori cred că un anumit grad de mișcare involuntară este inerentă ataxiei Friedreich, considerîndu-o expresie a incoordonării produse de tulburarea de sensibilitate profundă. Tremurătura nu este pe prim-plan, ea poate avea aspectul unei tremurături intenționale ori a unei oscilații ample, bruște în timpul mișcării voluntare sau a unor oscilații foarte fine de tip Minor, ultima fiind atribuită mai mult tulburărilor de coordonare (disdiacokinezie). Se observă că tremurătura statică apare numai în anumite atitudini sub formă de secuse la nivelul membrelor inferioare, favorizînd astazia. Ea poate fi redusă prin atenție sau dacă echilibrul corpului este asigurat.

Tulburări motorii. Deficitul motor la nivelul membrelor variază de la ușoară fatigabilitate în mers, la pareze distale și paraplegie în final. El apare mai tîrziu în evoluția bolii fiind cantonat mai frecvent la nivelul membrelor inferioare, distal, ca urmare a degenerării fibrelor cortico-spinale, care determină pareze mai accentuate la nivelul membrelor inferioare.

Tulburările de sensibilitate subiective semnalate și de Friedreich apar sub forma durerilor reumatice permanente la nivelul membrelor inferioare și ocazional sub formă de paretezii sau dureri fulgurante. Sînt citate tulburări de imagine corporală cu senzație de picior mare, diform sau pierdut în pat. Tulburările *obiective* constau în tulburări de sensibilitate elementară tactilă și sensibilitate profundă, mioartrokinetică și vibratorie, cît și tulburări de percepție calitativă și astereognozie. Astereognozia, nerecunoașterea obiectului atins, este realizată prin anestezie și nu prin tulburări gnozice pentru că deficitul de percepție este secundar lipsei de informație tactilă și mioartrokinetică, tulburări care pot fi discrete, manifeste doar prin dissincronism senzitiv sau tulburări de dermolexie.

Friedreich semnală că sensibilitatea cutanată este mult timp păstrată, reducerea ei apărînd foarte tîrziu, element care ar deosebi cazurile sale de cazurile cu tabes dorsalis. E posibil ca hipoestezia distală pentru toate formele de sensibilitate, mai ales la membrele inferioare, să se instaleze în stadiul final, întotdeauna însă predomină elementele de sensibilitate mediate de cordoanele posterioare ale măduvei pentru că ele sînt cel mai frecvent și mai pronunțat afectate (chiar dacă nu într-un grad foarte sever). S-au semnalat și anestezii viscerale (compresiunea testiculelor nu este dureroasă).

Reflexele osteotendinoase sînt diminuate cu tendință la dispariție. Primele care dispar sînt reflexele ahiliene apoi cele rotuliene. Observațiile mai noi arată că modificarea reflexelor osteotendinoase depinde de vîrsta de debut, de durata bolii, de sex, de incidență și varietatea caracterelor genetice.

În numeroase cazuri reflexele osteotendinoase nu dispar, diminuează numai și pot, în schimb, lipsi la unii membrii de familie fără simptomatologie manifestă. Valoarea modificării reflexelor osteotendinoase este mare în stadiul incipient, când lipsesc alte semne. Ele tind să diminueze și dispar când sînt întrerupte căile aferente ale arcului reflex, dar ele pot fi totuși exagerate, prin lezarea tractului cortico-spinal, atît timp cît tulburările sensibilității proprioceptive sînt minime. Reflexul cutanat plantar se face în extensie, semnalizînd atingerea fasciculelor piramidale. Semnul Babinski se găsește constant bilateral, dar apare de obicei mai tirziu. Poate fi tipic sau nedefinit și în stadiul avansat acompaniat de deficit motor predominant distal la membrele inferioare.

Reflexele cutanate abdominale și cremasteriene au mai puțină valoare diagnostică pentru că nu sînt modificate constant. Babinski și Vincent (1902) au pus în evidență în boala Friedreich reflexe cutanate de apărare, fenomenul de triplă retracție la cei cu abolirea reflexelor osteotendinoase, particularitate care este însă mai rar întîlnită.

Nistagmusul este un semn aproape constant și apare de obicei precoce. Este bilateral, orizontal, accentuat în privirea laterală. Friedreich îl consideră ca rezultatul tulburărilor de coordonare a mușchilor oculari și sugera termenul de nistagmus ataxic. El poate fi de fixație, în privire laterală sau verticală și rotator, iar în ultimul timp se descrie o formă neobișnuită de nistagmus, periodic, alternativ (Gorman și Brock, 1950).

Tulburările de auz sînt consemnate mai rar în boala Friedreich.

Tulburările vestibulare pot constitui simptomul major, vertijul apărînd des la începutul bolii. Probele clinice și de laborator (calorice) arată constant o scădere a excitabilității vestibulare uni- sau bilateral.

Tulburări de vorbire pot fi prezente de la debut. Vorbirea este dizartrică, lentă, sacadată cu ștergerea consoanelor și alungirea silabelor. În stadiul avansat articularea cuvintelor este bruscă, indistinctă, în secvență joasă, cu întreruperi bruște, făcînd-o ininteligibilă. Se crede că mușchii respiratori devin ataxici, constatîndu-se în timpul vorbirii mișcării ataxice la față, mai ales la nivelul frunții; rîsul poate fi un horcăit ataxic, urmat de o inspirație ca o expirație.

Tulburările psihice sînt frecvente, inteligența este medie sau deficitară de tip oligofren sau degradare progresivă. Deficitul mental de la început tinde să fie la fel în aceeași familie și nu drept urmare a neșcolarizării. În schimb tulburări psihice severe survin foarte rar.

Tulburări trofice. Atrofiile musculare lipsesc în stadiul incipient și apar în stadiul avansat. Ele trebuie diferențiate de atrofia și hipotonia musculară prin imobilizare sau abarticulare din acest stadiu. Pot fi întîlnite forme variate de atrofii musculare, chiar proximale scapulare, dar cele mai frecvente sînt cele distale cînd pînă probleme de diagnostic cu atrofie neurogenă tip Charcot-Marie-Tooth. Alte tulburări ca ulcerările de decubit și infecțiile urinare apar numai în faza finală de paraplegie cu imobilizare la pat.

Tulburări neurovegetative apar mai rar: dureri gastrice, crize peritoneale, tenesme vezicale, impotență sexuală, diminuarea controlului

Fig. 216 — Picioar scobite în boala Friedreich.



sfincterelor sau tulburări vasomotorii și de sudorație la nivelul membrilor inferioare, fenomene de acrocianoză, uneori tulburări respiratorii și de salivare. Mai rar, pot fi asociate unor tulburări endocrine (hipotiroidie).

Anomalii asociate. Anomaliile asociate au fost semnalate de la început. Ele se refereau la asocierea procesului neuropatologic cu tulburări cardio-vasculare, musculo-scheletale și endocrine la bolnavii cu ataxie Friedreich sau la membrii de familie.

Cea mai constantă și comună anomalie este *picioarul scobit* (*pes cavus*) descrisă de Friedreich ca „picioar strâmb” cu degete în formă de gheară și picioar ecvin în evoluție (fig. 216 și 217).

Descrierea acestui tip de deformare a piciorului aparține lui Charcot (1886), odată cu delimitarea clinico-nosologică a sclerozei laterale amiotrofice. Mai târziu White a semnalat analogia dintre picioarul scobit

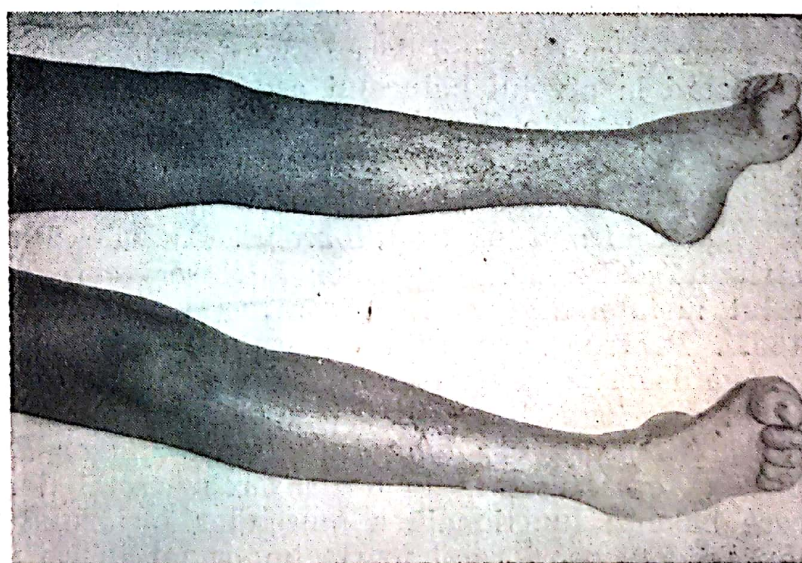


Fig. 217 — Picioar scobite (poziție *varus equinus*), cu atrofii ale mușchilor gambieri, în boala Friedreich.

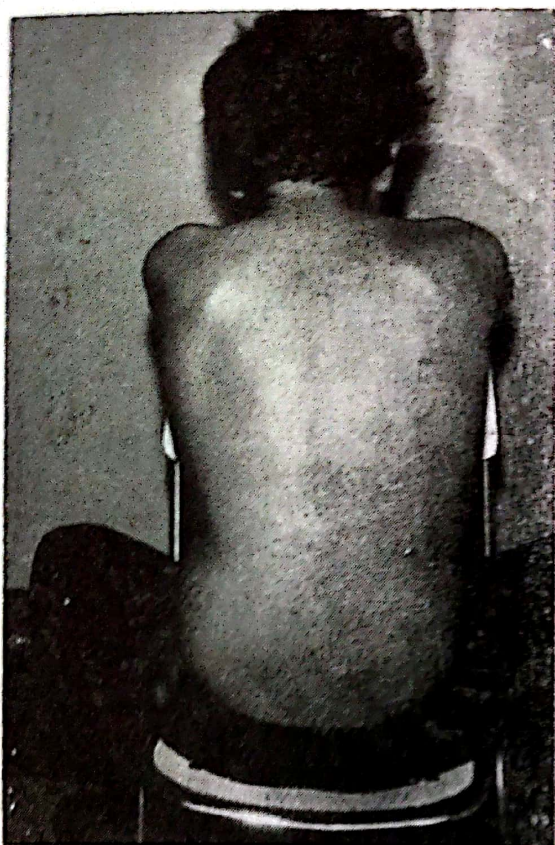


Fig. 218 — Cifoză marcată, apărută de la vârsta de 9 ani.



Fig. 219 — Cifoză și aspect de „cap infundat între umeri” în boala Friedreich.

și mîna cu degete în formă de gheară, atribuind modificarea de la nivelul membrelor inferioare paraliziei mușchilor interosoși plantari și grupului muscular gambier antero-lateral.

Piciorul deformat are o dublă arcuare: bolta plantară foarte înaltă și răsucită înăuntru cu aspect de plantă sau picior ecvin sau piciorul apare lat, scurtat și butucănos, degetele sînt scurte în formă de gheară, prezentînd hiperextensia primei falange și flexia falangei a doua. Degetele par că se desprind de pe fața dorsală a plantei nu în prelungirea ei, realizînd la nivelul halucelui aspectul de deget „în ciocan”. La început deformarea poate fi redusă în mod pasiv, dar la urmă se fixează adăugîndu-se la varus ecvin. Incidența acestei anomalii în boala Friedreich este foarte mare (70—80%, Heck, 1964).

Mecanismul piciorului scobit. Părerile diferă încă, anomalia fiind atribuită deficitului mușchilor intrinseci care duce la deplasarea capătului metatarsal urmat de contracția aponevrozei plantare (Duchenne, 1867). Pentru producerea piciorului scobit s-a arătat ulterior că este necesară existența unei disfuncții a mușchilor extensori (lungul peronier, tibial anterior și lungul extensor al halucelui) ca și alți 4 mușchi: *abductor halucens*, *flexor digitorum brevis*, *flexor halucis brevis*, *quadratus plantae*, care intervin în declanșarea acestei deformări în momentul în care balanța funcțională a mușchilor piciorului este modificată. Dintre mușchii extensori rolul foarte important îl are tibialul posterior și lun-

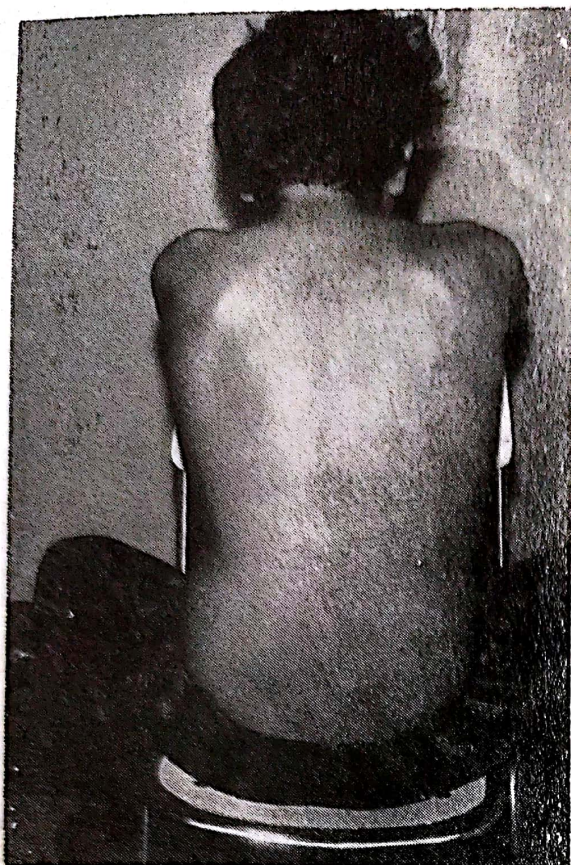


Fig. 218 — Cifoză marcată, apărută de la vârsta de 9 ani.



Fig. 219 — Cifoză și aspect de „cap înfundat între umeri” în boala Friedreich.

și mîna cu degete în formă de gheară, atribuind modificarea de la nivelul membrelor inferioare paraliziei mușchilor interosoși plantari și grupului muscular gambier antero-lateral.

Piciorul deformat are o dublă arcuare: bolta plantară foarte înaltă și răsucită înăuntru cu aspect de plantă sau picior ecvin sau piciorul apare lat, scurtat și butucănos, degetele sînt scurte în formă de gheară, prezentînd hiperextensia primei falange și flexia falangei a doua. Degetele par că se desprind de pe fața dorsală a plantei nu în prelungirea ei, realizînd la nivelul halucelui aspectul de deget „în ciocan”. La început deformarea poate fi redusă în mod pasiv, dar la urmă se fixează adăugîndu-se la varus ecvin. Incidența acestei anomalii în boala Friedreich este foarte mare (70—80%, Heck, 1964).

Mecanismul piciorului scobit. Părerile diferă încă, anomalia fiind atribuită deficitului mușchilor intrinseci care duce la deplasarea capătului metatarsal urmat de contracția aponevrozei plantare (Duchènne, 1867). Pentru producerea piciorului scobit s-a arătat ulterior că este necesară existența unei disfuncții a mușchilor extensori (lungul peronier, tibial anterior și lungul extensor al halucelui) ca și alți 4 mușchi: *abductor halucens*, *flexor digitorum brevis*, *flexor halucis brevis*, *quadratus plantae*, care intervin în declanșarea acestei deformări în momentul în care balanța funcțională a mușchilor piciorului este modificată. Dintre mușchii extensori rolul foarte important îl are tibialul posterior și lun-

gul peronier, care sînt afectați în leziunile vechi ale fasciculului piramidal. Hipertonia acestor mușchi, apărînd la vîrstă tînră cînd scheletul și articulațiile sînt mai mobile, ar determina apariția piciorului scobit.

Acțiunii acestui mușchi nu i se poate opune acțiunea mușchilor inervați de nervul peronier comun, de aici, imbalanța musculaturii piciorului, planta are tendința să se prăbușească prin paralizia mușchiului dorsoflexor al piciorului, predominanța acțiunii mușchiului tibial posterior iar deformările degetelor ar fi secundare.

Brain și Walton (1969), referindu-se la membrii de familie indemni, dar care aveau picior scobit, susțin că această anomalie ar fi produsă de altă anomalie ereditară a dezvoltării oaselor.

Se descrie și mîna scobită, simptom care este foarte rar întîlnit, atribuit deficitului mușchilor intrinseci ai mîinii.

Cifoscolioza este frecventă și apare de timpuriu apreciindu-se că are o incidență destul de crescută din cazuri. Este vorba de o cifoză dorsală și scolioză toracică, avînd o curbă convexă spre dreapta și una compensatorie lombară spre stînga (fig. 218). Capul apare adîncit între umeri (fig. 219) cu bărbia flectată pe piept. Cifoscolioza este de origine musculară și nu osoasă, fiind atribuită hipotoniei paravertebrale prin leziunile degenerative la nivelul fasciculelor spino-cerebeloase și neuronilor din cornul anterior. Ea produce în evoluția bolii serioase tulburări cardio-respiratorii.

Anomaliile cardiace sînt semnalate de timpuriu, implicațiile miocardice în ataxia Friedreich, avînd o foarte mare importanță. Prin marea lor frecvență au valoare diagnostică mare în perioada de debut pentru formele incomplete sau în cazurile sporadice cît și pentru cazurile bine delimitate. În același timp prognosticul bolii este influențat de momentul apariției acestor anomalii care necesită de cele mai multe ori terapie de urgență. Există precoce tulburări cardiace subiective: palpitații, dispnee. Modificările cardiace apar după cele neurologice, totuși la unii membri de familie indemni neurologic pot apare numai anomalii cardiace, cu modificări electrocardiografice, care orientează precoce asupra tulburărilor degenerative miocardice. Examenul radiologic arată hipertrofie ventriculară stîngă, mult înaintea apariției modificărilor coloanei vertebrale și a toracelui. Anomaliile electrocardiografice mai frecvente sînt: inversarea undei T și prelungirea intervalului S—T, mai rar extrasistole sau bloc de ramură stîngă. Se pare că membrii aceleiași familii au tendința de a prezenta modificări electrografice identice.

Examenul histologic semnalează o miocardită interstițială cronică cu pronunțată hipertrofie a fibrelor miocardice, separate de țesut de collagen, cu numeroase fibroblaste și o discretă infiltrare limfocitară (limfocite mici). Nucleii fibrelor musculare apar măriți, hiperchromatici cu vacuole; miofibrilele longitudinale avînd o accentuată tendință de a ocupa periferia sarcoplasmei, centrul fiind ocupat de citoplasmă granulară cu lipocrom. Fibrele miocardice apar fără striatțiuni, adeseori cu vacuole mari goale. Inițial s-a crezut că aceste modificări se produc prin degenerarea nucleului nervului vag sau datorită unui factor toxic necunoscut care ar acționa asupra miocardului și sistemului nervos concomitent, dar nu s-au putut pune în evidență nici leziunea nucleului nervului vag, nici factorul toxic.

În alte cazuri examenul anatomic a pus în evidență o fibroză miocardică intensă și obstrucția arterelor coronare mici sugerându-se posibilitatea ca miocardio-scleroza să fie consecința insuficienței arterelor coronare, iar în cazul tulburărilor de ritm, s-au emis alte două ipoteze: leziunile nucleilor vegetativi medulari pot produce tulburările de ritm cardiac sau miocardopatia este determinată genetic de aceiași factori responsabili de modificările degenerative ale măduvei (acțiune comună a unei gene pleiotropice, o genă morbiferă). În stadiul avansat incidența modificărilor electrocardiografice este foarte mare pînă la 90% din cazuri (Heck, 1963; Hewer, 1968), iar fibrilația atrială precede insuficiența cardiacă într-un procent de 40%.

Alte anomalii asociate, dar cu incidență mai mică.

În studiul lor, Bell și Carmichael (1939) pe 644 cazuri semnalează anomalii ale motilității oculare și ale nervului optic și retinei destul de rare ca: inegalitate pupilară, reflex fotomotor diminuat, ptoză, pareza nervilor oculomotori, degenerare musculară progresivă, retinită pigmentară, degenerare retiniană asociată cu degenerare cohleară și atrofie optică.

Kreindler și colab. (1963) găsesc tulburări ale mișcărilor asociative ale globilor oculari în mișcarea de lateralitate și mai rar asocierea acestor tulburări cu paralizia nervului facial.

Atrofia optică este cea mai gravă tulburare oculară ce poate apare în unele familii cu ataxie Friedreich. Cruveilhier, într-un singur caz studiat clinic și anatomic, a relevat o amauroză de mai mulți ani la un bolnav cu ataxie Friedreich care la necropsie prezenta atrofia nervilor optici și leziuni spinale degenerative tipice. În procent mai redus (25%) se constată paloare papilară totală sau numai temporală, modificări ce pot apare chiar în fază inițială a bolii și nu ca o agravare a ei.

Ferguson și Critchley (1928), pe baza a 4 cazuri cu boală Friedreich asociată cu atrofia optică tip Leber, discută relația dintre ele.

Bell și Carmichael (1939) combat posibilitatea acestei asocieri, arătînd că atrofia optică Leber debutează brusc, dramatic, cu maximul tulburărilor în 2 luni, iar transmiterea bolii este legată de sex, 85% din cazuri aparținînd sexului masculin.

Anomalii neneurologice, semnalate la bolnavii cu ataxie Friedreich sau la rudele lor sînt: malformațiile digitale (polidactilie), asimetrii, hipotrofii faciale, boltă ogivală, *pectus excavatum*, *status disraficus*, keratoză palmo-plantară, distrofie adipozo-genitală.

Asocierea cu diabetul zaharat se semnalează în incidență de 18—25%, procent variabil după intervalul de la debutul bolii și apariția semnelor clinice de diabet. În general diabetul apare mult timp după debutul ataxiei și are o evoluție nefavorabilă fiind frecvent cauza morții sau contribuind la aceasta. Bolnavii cu diabet zaharat observați (Schlessinger și Goldstein, 1940) nu prezentau complicațiile clasice retiniene, renale, neurologice, ale diabetului.

Cei mai mulți cercetători consideră asocierea celor două boli de natură genetică și nu întîmplătoare. Puținele studii genetice de diabet zaharat cu ataxie Friedreich demonstrează că transmiterea este recesivă atît a diabetului cît și a bolii Friedreich.

Examene de laborator. *Examenul EEG* în formele pure spinocerebeloase ale bolii este cel mai ades normal. Când există modificări anormalele sînt de tipul undelor lente theta și delta generalizate, predominant posterioare, de voltaj mic cu tendință la creștere după hiperpnee. În cazul existenței unor leziuni supracerebeloase pot apare paroxisme alfa și beta cu tendință la lateralizare după hiperpnee, dar niciodată nu realizează activitate caracteristică epilepsiei. Se cunoaște asocierea ataxiei Friedreich cu epilepsia, asociere posibilă cunoscînd faptul că incidența convulsiilor este mai mare decît a bolii Friedreich, la media generală a populației. În aceste situații traseele EEG prezintă modificări caracteristice bolii convulsivante.

Electromiograma. Examenul vitezei de conducere în nervii motori precum și amplitudinea potențialelor activității musculare sînt în medie mai scăzute decît la persoanele sănătoase. Se notează la toți bolnavii scăderea vitezei de conducere motorie în nervul median, cubital și sciatic popliteu extern. Uneori anormaliile electrofiziologice pot apare înainte cu 10 ani față de apariția semnelor clinice clasice favorizînd detectarea precoce a bolii în familiile cu *pedigree*-ul cunoscut.

Dunn (1973) constată la bolnavii observați că viteza de conducere în fibrele motorii ale nervului median și sciatic popliteu extern sînt ușor scăzute în contrast cu scăderea foarte accentuată sau chiar absența potențialului de acțiune senzitiv al nervului median.

Examenul LCR nu arată modificări remarcabile. În teza sa (1929) Mollaret arăta că în cazurile observate s-a înregistrat o slabă hiperproteinorahie, modificare semnalată ulterior numai la unele din cazuri. Badiu și colab. (1969), examinînd proteinorahia la bolnavii cu eredoataxie, constată o semnificativă scădere a albuminei (ca și în ser), o creștere importantă a globulinelor, tulburare pe care o consideră secundară proceselor biochimice degenerative.

Examenul radiologic confirmă cifoscolioza în incidență de 50%, iar deformitățile membrelor inferioare în 80% din cazuri și cardiomegalia în aproximativ 40% din cazuri.

Forme clinice. Se descriu forme fruste, atipice, de tranziție, extensive și asociate.

Forme fruste. La unii din membrii de familie boala nu este manifestă, bolnavii avînd o viață și activitate aparent normală; la un examen neurologic atent se pun în evidență discrete tulburări de mers, diminuarea sau abolirea reflexelor osteotendinoase cu o discretă scădere a sensibilității profunde sau numai nistagmus, picior scobit sau disartrie. Aceste modificări pot rămîne ca atare sau pot evolua spre ataxie și incoordonare cerebeloasă.

Forme atipice. În alte cazuri semnele clinice în mai multe familii și generații sînt incomplete, putînd lipsi chiar elementul caracteristic (ataxia), existînd doar reducere sau abolire de reflexe osteotendinoase și picior scobit. Aceste simptome discrete, atipice pot fi întîlnite izolate și la familii normale sau la familiile cu alte eredoataxii.

Existența acestor forme atipice, precum și posibilitatea apariției în aceeași familie a două forme de eredoataxie a îngreuiat practic delimitarea clinică a bolii Friedreich și a dus la descrierea mai multor forme clinice de boală dintre care numai unele au fost verificate anatomic.

Forme de tranziție sau intermediare. Acestea se referă în primul rând la formele clinice de trecere dintre eredoataxia Friedreich și eredoataxia spastică Pierre Marie, dovadă a strinsei relații dintre aceste două boli degenerative. Numeroasele forme de „graniță” prezentate au făcut pe diverși autori să creadă că distazia areflexică (sindromul Roussy-Lévy) ce apare în familii cu boală Friedreich ar fi de fapt o formă atenuată de tranziție a acesteia. Schut (1950) într-un studiu extins pe 6 generații la 342 membri. de familie cu boala Friedreich evidențiază interrelația genetică a diverselor forme de eredoataxii delimitând 4 forme mai bine conturate: ataxia Friedreich, ataxia spastică Pierre Marie, paraplegia spastică și forme fruste de boală Friedreich. În primele decenii ale secolului XX numeroase observații clinice semnalau asocierea cazurilor tipice de boală Friedreich cu atrofia musculară neurală tip Charcot-Marie-Tooth, forme de tranziție după unii sau forme amiotrofice ale bolii Friedreich după alții. Mai târziu, Willson precizează că ataxia Friedreich este practic cea mai bine delimitată formă clinică din cadrul bolilor degenerative spino-cerebeloase; acestui tip de afecțiune i se pot asocia numeroase boli degenerative ale sistemului nervos central și periferic.

Forme extensive. Această denumire se referă la cazurile de boală Friedreich care progresiv prezintă sindroame neobișnuite: amiotrofii, dissinergie cerebeloasă mioclonică, degenerare tapeto-retiniană, atrofie optică, cataractă, epilepsie, diabet zaharat, tulburări psihice.

Forme asociate. Asocierea cu dissinergia cerebeloasă mioclonică, semnalată în 1914 de Hunt la un caz de ataxie Friedreich, verificată anatomic (atrofie primară la nivelul nucleilor dințați și pedunculilor cerebeloși superiori). Au urmat alte observații clinice care relevau posibilitatea instalării tardive a ataxiei Friedreich sau, din contră, tabloului clinic de boală Friedreich i se asociau mioclonii tipice clinice și modificări electroencefalografice de epilepsie, caracteristice sindromului Ramsay-Hunt. În alte observații se arată legătura dintre dissinergia cerebeloasă mioclonică, ataxia Friedreich, demență și arahno-dactilie.

Hunt distingea o formă pură de dissinergie cerebeloasă mioclonică și o formă asociată cu boala Friedreich. Studiul anatomic a arătat că această distincție nu este absolută pentru că în cazurile de dissinergie cerebeloasă mioclonică forma pură se găsesc leziuni analoage bolii Friedreich de intensitate diferită pe lângă atrofia nucleilor dințați și a pedunculilor cerebeloși superiori (Bar și van Bogaert, 1951).

Asocierea cu sindrom extrapiramidal, Benard (1952) la două cazuri de boală Friedreich găsește asociat sindrom extrapiramidal hipertonic, hipokinetic și atrofii musculare peroneale, la care examenul anatomic a arătat degenerarea fasciculelor spinale posterioare, a celor spino-cerebeloase și piramidale cu atrofia rădăcinilor anterioare și scădere importantă a numărului neuronilor din substantia nigra: mai târziu, alți autori au prezentat cazuri tipice de boală Friedreich asociate cu parkinsonism juvenil, la care examenul anatomic a evidențiat reducerea importantă a neuronilor în substantia nigra și degenerarea celor rămași. Se crede că afecțiunile eredo-degenerative care interesează măduva, trunchiul cerebral și cerebelul au pronunțată tendință de asociere cu alte

boli degenerative sistemice, ca de exemplu cu formele familiale de boală Parkinson.

Asocierea cu degenerarea olivo-ponto-cerebeloasă e semnalată de către Ley (1947) care a dat și verificarea anatomică. Alături de leziunile tipice de boală Friedreich există și leziuni degenerative în punte, cerebel, degenerarea la nivelul cerebelului ce cuprindea toate straturile, substanța nigra, iar la periferie semne de intensitate variabilă, de degenerare a nervilor periferici.

Asocierea cu atrofiile musculare neurogene este semnalată de foarte mult timp, fie la același bolnav, fie în familie cu boala Friedreich. Această asociere apare de obicei după câțiva ani de la debutul bolii. Amiotrofia este predominant distală la început la membrele inferioare cu abolirea reflexelor și prezența semnului Babinski. Ulterior cuprind și membrele superioare distal, amiotrofiile avînd topografia asemănătoare atrofiilor neurogene tip Charcot-Marie-Tooth. Există alte observații în care tabloul clinic al bolii Friedreich este dominat de tulburări trofice secundare degenerării neuronilor motori spinali simulînd boala neuronului motor sau conturînd scleroza laterală amiotrofică.

Observațiile ulterioare au semnalat asocierea cu leziunea neuronului motor bulbar verificată anatomic. Observațiile lui van Bogaert, verificate anatomic, subliniază posibilitatea asocierii leziunilor degenerative nucleare cu cele caracteristice eredoataxiei spino-cerebeloase.

De Lehoczky (1950) prezintă 5 cazuri de ataxie Friedreich și scleroză laterală amiotrofică. Examenul electromiografic efectuat a favorizat diferențierea amiotrofiilor musculare de origine spinală, secundare degenerării neuronilor motori din cornul anterior, de degenerarea primitivă a nervilor periferici, precum și de miopatie.

Hopf și Port (1968) introduc termenul de ataxie „miatrofică” pentru amiotrofiile distale din ataxia Friedreich scoțînd în evidență tulburările de conducere la nivelul nervilor periferici (scăderea vitezei de conducere găsindu-se astăzi destul de frecvent).

Asocierea cu miopatia, semnalată în 1915 de Bing și Spiller, a fost negată pînă la apariția studiului detaliat asupra atrofiilor musculare difuze la bolnavii cu ataxie Friedreich (Chacho, 1966); de atunci există unele publicații, rare, care semnalează această asociere de distrofie miopatică chiar cu pseudohipertrofia mușchilor gambieri posteriori.

Asocierea cu polineuropatia. Biemont (1928) găsește într-o familie cu ataxie Friedreich atrofii musculare neurogene de tip peroneal și neuropatie interstițială hipertrofică. Burgi (1954) și colab. publică mai multe observații de ataxie Friedreich asociată cu atrofia musculară neurogenă, tip Charcot-Marie-Tooth, neuropatie hipertrofică și eredopatia atactică polineuritiformis tip Refsum pe care le consideră consecința unui aceluiși defect genetic, argumentînd prin aceea că cele 3 familii studiate proveneau dintr-un strămoș comun. Dunn și colab. (1966) descriu la un bolnav cu ataxie Friedreich asocierea unei polineuropatii cu caracter recurent la care examenul biochimic a pus în evidență o creștere a concentrației de alanină în plasmă și urină, iar examenul necropsic a arătat degenerarea fasciculelor posterioare și piramidale din măduvă, degenerarea cerebelului, a olivelor bulbare inferioare, dimielinizarea nervului op-

tic și a nervilor periferici cu excesivă concentrare de alanină în sînge, urină, LCR, creier și miocard.

Diagnosticul de boală Friedreich nu prezintă dificultate cînd există elementul familial sau forma tipică de boală. Dar existența cazurilor incomplete, a formelor fruste, de trecere sau a celor sporadice sau asociate cu alte boli neurologice pot pune probleme dificile de diagnostic. Diagnosticul de boală Friedreich se bazează pe simptomul principal — ataxia — cu caracter progresiv ce interesează membrele inferioare și superioare, semnul Babinski bilateral, diminuarea sensibilității profunde, tulburări trofice, la nivelul plantelor și coloanei vertebrale, modificări electrocardiografice și alte anomalii neneurologice ca: diabetul zaharat, modificări electrocardiace etc.

Diagnosticul diferențial, în prima decadă de vîrstă, se face cu tabelul juvenil. În acest ultim caz nu există semne cerebeloase, deformări ale coloanei vertebrale sau ale picioarelor, în schimb există antecedente luetice, părinții au reacții biologice pozitive, sindromul Argyll-Robertson este prezent constant. Tot în această perioadă diagnosticul diferențial, trebuie făcut cu sindromul Bassen-Kornzweig (acantocitoza, abetalipoproteinemia), o boală cu incidență familială și care prezintă clinic o accentuată ataxie, picior scobit, anomalii cardiace, iar anatomopatologic, leziuni degenerative progresive la nivelul cordoanelor posterioare și laterale ale măduvei. Examenul hematologic arată acantocitoza globulelor roșii, iar cel biochimic, o anomalie caracteristică — hipocolesterolemia pronunțată. Recent, Machado (1972) a descris o ataxie ereditară cu transmiterea dominantă, care se aseamănă foarte mult cu ataxia Friedreich. Simptomele principale sînt: diminuarea reflexelor osteotendinoase, amiotrofii distale, nistagmus, asociate cu diabet zaharat și semne clinice și radiologice de atrofie cerebeloasă (pneumoencefalografia pune în evidență cantitate mare de aer în fosa posterioară). Se deosebește de boala Friedreich prin debutul tardiv, în jur de 40 de ani și modul de transmitere genetic.

Multipla scleroză diferă desigur prin vîrsta de debut, debutul la pubertate la această afecțiune fiind excepțional, iar semnele piramidale apar precoce și sînt mai accentuate; reflexele osteotendinoase sînt obișnuit vii; tulburările oculare apar precoce și au caracter la început fugace. Boala evoluează în puseuri, în evoluție apar tulburări sfincteriene, iar tulburările trofice lipsesc. Examenul LCR arată modificări în concentrația globulinelor și imunoglobulinei G.

Atrofiile neurogene ereditare, atrofiile musculare distale tipice sau cele secundare degenerării trunchiurilor nervoase diferă prin prezența tulburărilor de sensibilitate, a modificărilor albuminorahiei și prin lipsa ataxiei.

Degenerescența hepatolenticulară, forma Westphal-Strümpel poate debuta prin ataxie dar se deosebește prin caracterul evolutiv al semnelor piramidale, extrapiramidale și cerebeloase, prezența semnelor oculare (inel Kayser-Fleischer) și biochimice (serice și urinare) caracteristice, lipsa tulburărilor trofice, a tulburărilor de sensibilitate cordonală (posterioară).

Sclerozele combinate rezultate din suferința medulară cordonală posterioară și laterală determină abolirea reflexelor osteotendinoase și

apariția semnului Babinski, dar diferă prin debutul tardiv, lipsa tulburărilor trofice și apariția pe fondul unei afecțiuni hematologice sau metabolice. Alte boli eredo-degenerative ca: atrofiile cerebeloase se diferențiază în primul rând prin vîrsta de debut, evoluția bolii, lipsa tulburărilor de sensibilitate și frecvent în faza avansată tulburări psihice de tip demential. Diagnosticul diferențial dintre bolile degenerative spino-cerebeloase în timpul vieții poate fi dificil, dar pentru practică nu are o foarte mare importanță. În formele atenuate sau de trecere elementul familial poate fi decisiv. Studiul genetic pe un număr mare de membri de familie, examinați corect neurologic poate să aducă date utile delimitării nosologice de boală degenerativă ereditară.

În formele incipiente, incomplete, existența unui alt caz în familie, cu reflexe osteotendinoase diminuate asociate cu deformări ale plantelor și coloanei vertebrale sau numai o greutate la mers, modificări electrocardiografice și diabet zaharat sau, în ultima perioadă, modificări electrofiziologice la nivelul nervilor periferici, în special scăderea vitezei de conducere pot fi semne indicatoare prețioase înaintea apariției ataxiei Friedreich.

Evoluția. Chiar Friedreich semnala o evoluție lungă, atîngînd chiar 3 decenii. Statisticile (Bell și Carmichael și Hewer) apreciază că vîrsta medie de supraviețuire este de 26 de ani sau mai mult (36 de ani) ca urmare a influenței favorabile a tratamentului cu antibiotice în combaterea complicațiilor infecțioase intercurrente. Evoluția lentă, progresivă, poate avea perioade lungi de stagnare. Totuși în a doua sau a treia decadă bolnavii rămîn imobilizați la pat sau cărucior. Unele observații arată că prognosticul individual poate fi apreciat după evoluția bolii la ceilalți membri de familie. S-ar părea că la cei cu disfagie și modificări electrocardiografice evoluția ar fi severă, nefavorabilă. În cazurile în care examenul radiologic și electrocardiografic arată anomalii, iar clinic apar semne de insuficiență cardiacă, evoluția și prognosticul sînt grave, agravarea este de cele mai multe ori determinată de tulburările cardiace, infecțiile intercurrente, anomaliile metabolice și uneori tulburările cardio-respiratorii secundare modificărilor scheletului (coloanei și toraceiului). În era terapiei cu antibiotice morbiditatea și mortalitatea prin infecții intercurrente a scăzut mult. Tratamentul specific în boala Friedreich nu există. Totuși, tratament simptomatic și de recuperare motorie precum și de corectare a diabetului zaharat trebuie făcut, mai ales, cînd există tulburări acute, cardiace sau metabolice. În perioada cînd evoluția este foarte lentă, aparent stagnantă, ataxia poate beneficia de recuperare motorie. Medicul trebuie să încurajeze bolnavul pentru a-i prelungi cît mai mult posibil perioada activă și ambulantă. Recuperarea este totuși temporară, fiind eficientă în special în formele atenuate sau la care există perioade de remisiune. Pentru tulburările trofice de la nivelul membrelor inferioare, a plantelor, care duc la deformări de tip *varus equinus*, se recomandă tratament ortopedic simptomatic, tenotomii etc. pentru restabilirea locală a statice favorizînd prelungirea perioadei în care bolnavul este mobil putîndu-și chiar continua ocupația.

Tulburările cardiace și în special tulburările de ritm (care precedă de obicei tromboza cardio-vasculară) trebuie combătute pentru că fibrilația

atrială conduce de cele mai multe ori la tromboză intracardiacă cu evoluție fatală. Se recomandă la cei cu tulburări de ritm, tratament profilactic cu anticoagulante. Diabetul zaharat poate să fie cauza de deces și necesită tratament special, ori de câte ori apare. Infecțiile intercurente sînt tratate cu antibiotice curențe cu rezultate bune.

BIBLIOGRAFIE

- ALDO G. — *Riv. Neurobiol.*, 1958, 4, 593—620.
 ANDRE-VAN LEEUWEN M. — *Rev. neurol.*, 1950, 81, 941—956.
 AQUAYO A. J., KASARJIAN J., SKAMENE E. — *Nature (Lond.)*, 1977, 268, 753—756.
 ARNE E., VITAL C., FENELON J., AUBERTIN J. — *Presse méd.*, 1968, 78, 805—806.
 ASHBY D. N., TWEEDY P. S. — *Brit. med. J.*, 1953, 4 825, 1 418—1 421.
 BADIU G., CHERCIULESCU F., ALEXANDRESCU R. — *Europ. Neurol.*, 1969, 2, 374—379.
 BASSEN F. A., KORNZWEIG A. L. — *Blood*, 1950,*5, 381—387.
 BECKER P. E. — *Handbuch der innere Med.*, vol. V/3, Springer, Berlin, 1953.
 BECKER P. E. — *Humangenetik*, vol. IV, G. Thieme, Stuttgart, 1966.
 BELL J., CARMICHAEL E. A. — *Treas. hum. Inherit.*, 1939, 4, 141—281.
 BENARD R., GROSSIORD A., GRUNER J., HOPPELER A. — *Rev. neurol.*, 1952, 86, 800—818.
 BIEMOND A. — *Folia psychiat. neerl.*, 1951, 54, 216—223.
 BING R. — *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1905, 83, 199—243.
 BJÖRK A., LINDELOM U., WADENSTEIN L. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1956, 19, 180—193.
 BLACKWOOD W., McMENEMY W. H., MEYER A., NORMAN R. M., RUSSELL D. S. — *Greenfield's Neuropathology*, ed. a II-a, Edward Arnold, Londra, 1963, p. 585—595.
 BODECHTEL G., SCHRADER A. — *Handbuch der innere Med.*, vol. V, 12, Springer Berlin, 1953.
 BOYER S. R., CHISHOLM A. W., McKUSICK V. A. — *Circulation*, 1962, 25, 493—505.
 BRAIN LORD WALTON J. N. — *Brain's Diseases of the Nervous System*, ed. a VII-a, Londra, 1969, Oxford University, p. 589—591.
 BREMER F. N. — *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1922, 66, 477—517.
 BROUSSE A. — *De l'ataxie héréditaire*, Thesis, nr. 37, Montpellier, 1882.
 BROWN J. R. — *Neurology (Minneap.)*, 1959, 9, 799—904.
 BROWN J. R. — *Diseases of the Cerebellum*, În: „Clinical Neurology“, ed. B. Baker, vol. III, Hoeber Medical Division — Harper Bros, New York, 1962, p. 1 406—1 455.
 BUGIANI P., BOGAERT L. V. — *Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.)* 1967, 281—304.
 BÜRGI S., WÜTRICH F. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1954, 84, 610—612.
 JERNACEK J., BÖHN M. — *Bratisl. lek. Listy*, 1947, 27, 69—80.
 CHACO J., TAUSTEIN I. — *Europ. Neurol.*, 1969, 2, 123—126.
 CHANDLER J., BOBIN J. — *Neurology (Minneap.)*, 1956, 6, 187—195.
 CHARCOT J. M. — *Gaz. Hôp. (Paris)*, 1884, 4, 303—307.
 CHARCOT J. M., MARIE P. — *Rev. méd. (Paris)*, 1886, 6, 97—138.
 COBB S., BEREDAY M. — *Trans. Amer. neurol. Ass.*, 1953, 78, 12—14.
 CRISTOPH J., GRUNER J. — *Rev. neurol.*, 1956, 95, 297—304.
 DE LEHOCZKY T. — *Acta psychiat. (Kbh.)*, 1950, 25, 401—414.
 DRUEZ G., LAMY M., FREZAL J., POLONOVSKI J. — *Presse méd.*, 1961, 69, 1 546—1 548.
 DUCHENNE G. B. — *Physiologie des mouvements* (1867) (trad. de E. B. Kaplan), W. B. Saunders & Comp., Londra, 1959, p. 232 și 384.
 DUNN H. G., PERRY T. L., DOLMAN C. I. — *Neurology (Minneap.)*, 1968, 18, 301 (abstr.).

- RENZ F. J. — *Praxis*, 1972, 61, 1 232—1 236.
 ROBINSON N. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1968, 31, 330—333.
 ROUSSY G., LEVY G. — *Rev. neurol.*, 1926, 1, 427—450.
 ROUSSY G., LEVY G. — *Rev. neurol.*, 1934, 11, 763—773.
 RUSSEL D. S. — *J. Path. Bact.*, 1946, 58, 739—748.
 SCHILERO A. J., ANTZIS E., DUNN II J. — *Amer. Heart J.*, 1952, 44, 805—822.
 SCHLESINGER N. S., GOLDSTEIN K. — *N.Y. St. J. Med.*, 1940, 40, 415—423.
 SCHUT J. W. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1950, 63, 535—568.
 SCHUT J. W. — *Amer. J. hum. Genet.*, 1951, 3, 93—110.
 SJÖGREN T. — *Acta psychiat. (Kbh.)*, 1943, suppl. 27, 1—197.
 SOBREVILLA L. A., GOODMAN M. L., KANE C. A. — *Amer. J. med.*, 1964, 37, 821—828.
 SPILLANE J. D. — *Brain*, 1940, 63, 275—290.
 SPILLER W. G. — *Brain*, 1896, 588—615.
 STADLIN W., VAN BOGAERT L. — *Acta neurol. belg.*, 1949, 49, 705.
 STEPHENS J., HOOVER M. L., BENET J. — *Brain*, 1958, 81, 556.
 SYLVESTER P. E. — *Arch. Dis. Childh.*, 1958, 33, 217.
 ULE G. — *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie* (ed. von H. Lubarsch), vol. XIII/1, Springer, Berlin, 1957.

6.4. ATAXIA SPINO-CEREBELOASĂ MARIE

Termenul descriptiv de ataxie spastică ereditară diferențiază această boală eredo-degenerativă de eredoataxia spinală Friedreich și de ataxia olivo-ponto-cerebeloasă Menzel.

Boala se caracterizează prin: transmiterea dominantă, debut mai tardiv, ataxie cerebeloasă progresivă ce cuprinde membrele inferioare, superioare, vorbirea, acompaniată de spasticitate și deficit motor la membrele inferioare, scăderea progresivă a vederii, atrofie optică, cu pareze oculare, uneori semne extrapiramidale și tulburări psihice în final.

Istoric. În 1893, Marie într-un important studiu asupra eredo-ataxiilor cerebeloase, bazat pe observațiile clinice de ataxie familială, prezentate de Fraser (1880), Nonna (1881), Brown (1892), Klippel și Durante (1892) izolează eredoataxia spino-cerebeloasă cu debut tardiv și spasticitate, entitate clinică denumită de atunci eredoataxie spastică Pierre Marie.

Contestată de contemporani pentru că observația clinică aparent de o ataxie spastică familială era lipsită de o bază sigură anatomopatologică este recunoscută, mai târziu, când Barker (1903) publică studiul anatomic a două cazuri de eredoataxie spastică aparținând familiei observată clinic de Brown. Autonomia bolii este și azi discutată deoarece ea prezintă unele elemente proprii eredoataxiei Friedreich și atrofiei cerebeloase tip Menzel, fiind considerată ca variantă a bolii Friedreich sau a atrofiei cerebeloase ereditare.

Eredo-ataxia spastică, boală cu transmitere autosomal dominantă survine mai rar decât boala Friedreich, iar în 20% din cazuri elementul familial poate lipsi. Se observă anticiparea simptomatologiei în cursul generațiilor succesive (observația lui Froment — în generația I a apărut la 37 de ani, în generația a II-a la 15 ani și la 5 ani în cea de-a III-a generație), precum și fenomenul de agravare succesivă de la o generație la alta (Sjögren). Se semnalează faptul că survine în familii numeroase cu mortalitate infantilă foarte crescută.

Vîrsta de debut este situată în decada a treia, mult mai tîrziu ca boala Friedreich; ea poate varia între 15 și 45 de ani, apreciindu-se ca vîrstă medie 28 de ani. La frați de obicei este similară, iar în mai multe generații succesive vîrsta medie are tendința să scadă.

Simptomatologie. Simptomul inițial, constant, este ataxia, tulburare progresivă de statică și mers „o nesiguranță mai mult sau mai puțin accentuată a gambelor“ după expresia lui Pierre Marie. Mersul este încet, nesigur cu baza de susținere lărgită și mai tîrziu spastic avînd caracter cerebello-spasmodic și nu tabeto-cerebelos ca în boala Friedreich. Ataxia simetrică interesează ulterior și mișcările membrelor superioare care devin nesigure. Incoordonarea cerebeloasă se agravează progresiv, astfel încît după un anumit interval oscilațiile membrelor, trunchiului devin foarte ample și împiedică bolnavul să se ridice sau să se deplaseze.

Simptomelor cerebeloase li se asociază semnele piramidale, mai puțin evidente la nivelul membrelor superioare, dar constante la nivelul membrelor inferioare; hiperreflexivitate osteotendinoasă, clonus, hipertonie spastică, abolirea reflexelor cutanate abdominale, semnul Babinski bilateral.

Disartria apare în stadiul avansat. Vorbirea devine lentă, neregulată: „aproape ca mișcările mîinilor“, sacadată, de tip cerebelos. Ea poate lua un caracter spasmodic cu contractură intențională, peribucală care duce la accentuarea instabilității coreiforme la nivelul mușchilor feței. Disfagia cînd apare, uneori, este interpretată ca tulburare secundară disfuncției neuronilor nucleilor motori bulbari.

Nistagmusul este destul de frecvent întîlnit, fiind asociat cu tulburarea reacțiilor vestibulare.

Probele vestibulare înregistrează modificări de tip hipoexcitabilitate sau inexcitabilitate labirintică. În puține cazuri s-a semnalat și surditate de percepție.

În stadiul avansat, de obicei se înregistrează diminuarea acuității vizuale bilateral, cu instalarea atrofiei optice, în incidența de 42% din cazuri (față de 12% în boala Friedreich). Există o formă clinică cu tulburări de vedere precoce, care debutează în copilărie, cu evoluție rapidă spre cecitate, mai mult sau mai puțin completă.

Sînt semnalate tulburări de motilitate oculară prin interesarea nervilor motori oculari (extern și comun), care se instalează progresiv, ajungînd la oftalmoplegii în final.

Reducerea reflexelor pupilare se întîlnește frecvent chiar și la cei fără scăderea acuității vizuale.

Paralizia mișcărilor conjugate ale globilor oculari nu este rară, fiind interesată mai des mișcarea de verticalitate sau după Garcin ar fi vorba doar de o „vîscozitate“ a mișcărilor de lateralitate.

Cataracta poate coexista ca în oricare din formele de boală eredo-degenerativă. În ataxia spino-cerebeloasă ea este de tip congenital sau de tip juvenil dar poate avea caracter diferit la ceilalți membri de familie apărînd ca o cataractă pură sau cataractă cu o oligofrenie fără sindrom neurologic.

Franceschetti și Klein (1948) observă și semnalizează la familiile cu degenerescență spino-cerebeloasă degenerescența tapeto-retiniană care poate fi de tip periferic cu aspect de retinită pigmentară, sau de tip central, cu degenerescență maculară. Retinita pigmentară poate fi: tipică cu hemeralopie, strîmtarea concentrică a câmpului vizual, depozit de pigment negru la periferia retinei și reducerea calibrului vaselor retiniene sau poate fi atipică, fie prin absența pigmentului, fie prin asocierea unei atrofii coroidiene importante. Ea poate evolua și ajunge la cecitate cu atrofie optică. În formele de retinită pigmentară asociată cu degenerescență maculară ca în formele pure de degenerescență maculară, vederea centrală este de la început foarte afectată, acuitatea vizuală fiind sub 1/10. Degenerescența tapeto-retiniană cu tulburare de vedere cunoaște de asemenea fenomenul de anticipație și de agravare la generația următoare, precum și posibilitatea de alternare, în cadrul aceleiași familii, a sindromului neurologic eredo-degenerativ, cu degenerarea tapeto-retiniană. Degenerescența spinocerebeloasă prin atingerea plurisistemică a nevraxului și prin prezența tulburărilor trofice ce interesează sfera oculară explică varietatea semiologică a tablourilor clinice observate într-un cadru nosologic restrîns.

Alte simptome întîlnite inconstant, sînt cele extrapiramidale, fie sub forma mișcărilor involuntare de tip coreic (dar cu mișcări mai puțin rapide și bruște) la nivelul feței și limbii și mai rar oscilații ale capului, fie sub forma sindromului akinetic, localizat mai ales la față, însoțit sau nu de rigiditate, tulburări de deglutiție și articulare ale cuvintelor. La debut, există frecvent tulburări subiective de sensibilitate sub forma unor paretezii, mialgii la nivelul membrelor inferioare. Se semnalează uneori ușoară hipoestazie mioartrokinetică și vibratorie, tulburări puțin marcate pentru a explica incoordonarea. În mod obișnuit bolnavii nu prezintă tulburări de sensibilitate obiectivă.

Substratul anatomopatologic (în puținele cazuri examinate) arată, macroscopic, o moderată reducere globală de volum a măduvei, a trunchiului cerebral și cerebelului în comparație cu emisferele cerebrale (fig. 220). Macroscopic, rădăcinile nervilor rahidieni, atât cele anterioare cît și cele posterioare și pia mater medulară apar subțiate. Pe secțiune măduva prezintă degenerarea fibrelor nervoase în cordoanul posterior și lateral, acompaniată de glioză moderată, leziunile degenerative fiind mai importante în regiunea cervicală și dorsală superioară; numărul neuronilor coloanei Clarke și a coarnelor anterioare medulare este scăzut în mai mică măsură și a celor de la nivelul olivelor bulbare și nucleilor dințați și fastigiali din cerebel, existînd și leziuni semnificative la nivelul cortexului cerebelos și a nervului optic. Leziunile anatomice la nivelul fasciculelor piramidale sînt puțin importante în comparație cu semnele clinice și invers leziunile degenerative la nivelul cordoanelor posterioare întîlnite constant nu se traduc clinic prin tulburări de sensibilitate obiectivă corespunzătoare.

Diagnostic. Elementele care stau la baza acestei forme de eredo-ataxie ar fi: vîrsta mai tîrzie de debut (decada a III-a), transmiterea do-

minantă, asocierea ataxiei cu semne piramidale cu scăderea acuității vizuale până la cecitate cu atrofia optică și semne negative ca: lipsa tulburărilor trofice, a tulburărilor de sensibilitate obiectivă, a tulburărilor sfinteriene, electrocardiografice și endocrine.

Diagnosticul diferențial se face cu afecțiuni neurologice ereditare și neereditare. Deși boala este considerată de către mulți autori ca o formă de trecere între ataxia Friedreich și ataxia olivo-ponto-cerebeloasă, diagnosticul diferențial se face cu ataxia Friedreich, atrofia olivo-ponto-cerebeloasă, atrofia cerebelo-olivară și o nouă formă descrisă în ultimii ani, atrofia ereditară spino-pontină cu transmitere dominantă (deficit cerebelos și piramidal progresiv, nistagmus, tulburări ale mișcărilor oculare asociate fără tulburări de vedere și sensibilitate). Diagnosticul este mai dificil în formele incipiente de boală sau în cele incomplete. Diagnosticul diferențial trebuie făcut și cu bolile degenerative ereditare, a căror simptom principal și inițial este scăderea acuității vizuale cu atrofia optică, asociat cu semne de deficit piramidal și cerebelos. Astfel cu:

— *boala Behr*, care clinic se caracterizează prin simptom central și temporal, atrofia optică, tulburări cerebeloase și piramidale neprogresive (moderată ataxie a membrilor și spasticitate). Existența asocierii acestor simptome a făcut pe unii autori să considere boala Behr ca pe o formă atenuată de boală Pierre Marie, dar, diferit de aceasta, ea debutează în copilărie;

— *boala Leber*, la care tulburarea de vedere mult mai gravă — retinită pigmentară și atrofia optică, cu instalare rapidă — apare mult înaintea celorlalte semne neurologice, care includ: diminuarea sensibilității și nistagmus;

— *boala Hallgren*, caracterizată prin retinită pigmentară cu atrofia optică, ataxie, surditate și tulburări psihice de tip oligofrenic;

— *boala Bergstedt*, caracterizată prin atrofia optică, lent-progresivă, asociată în timp cu ataxie și tulburări vestibulare;

— *boala* descrisă de *François* și *Deschamps*, o altă formă de ataxie cerebeloasă cu retinită pigmentară, tulburări vestibulare, hipoacuzie și unele deteriorări mentale, cu caracter ereditar și debut la adolescență.

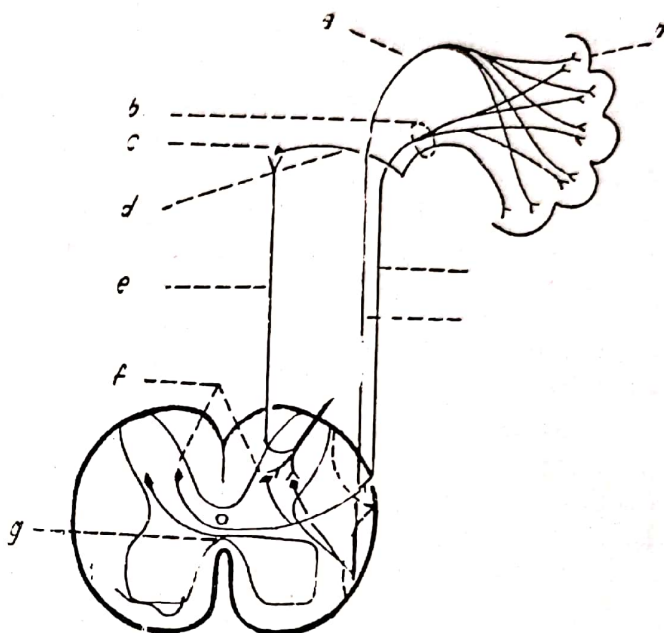


Fig. 220 — Schema leziunilor fasciculelor spino-cerebeloase în eredoataxia Marie:

a — *velum medullare anterius*; b — corpii restiformi; c — nucleii Goll și Burdach; d — fibre arcuate externe; e — fasciculele Goll și Burdach; f — nucleul coloanei Clarke; g — comisura albă anterioară; h — cerebelul; i — fasciculul spinocerebelos dorsal; j — fasciculul spino-cerebelos ventral.

De asemenea, s-au mai descris ataxii ereditare cu transmitere legată de sex (au semne clinice intermediare între boala Friedreich și boala Charcot-Marie-Tooth) și altele cu atrofie optică și paraplegie spastică. Numeroase sindroame ataxice cu asocieri rare — anosmie, surditate, cataractă și miotonie etc. — pun probleme de diagnostic dificile, mai ales când elementul familial sau anatomic lipsește. În astfel de situații diagnosticul diferențial trebuie făcut cu bolile neurologice neereditare ca: scleroza multiplă, cu care se aseamănă puțin prin vîrsta de debut, prezența semnelor piramidale, cerebeloase, vestibulare ușoare la debut, ca și prin semnele oculare pasagere, dar cu evoluție diferită. În scleroza multiplă există remisiuni importante, cu posibilitatea recuperării deficitului inițial. Repetarea tulburărilor neurologice, trecerea lor în forma de sechele permanente care se completează și cu tulburări sfinteriene sugerează clinic o boală demielinizantă. Cercetările biochimice și imunologice mai noi, examenul calitativ și cantitativ al fracțiunilor proteice din sînge și LCR vin în sprijinul diagnosticului de scleroză multiplă. Creștere constantă a imunoglobulinelor IgG, prezența benzilor omogene în fracțiunea γ -globulinelor pe electroforeza determinată din LCR, distribuție oligoclonală a fracțiunilor *gamma* sînt date care confirmă în procent foarte ridicat diagnosticul de scleroză multiplă.

Forma localizată cu evoluție lent-progresivă a sclerozei multiple, precum și forma ereditară extrem de rară pot pune probleme dificile de diagnostic; în aceste cazuri probele biochimice și imunologice din ser și LCR, observația clinică sînt de un real folos.

Hidrocefalia internă în evoluția ei duce la edem papilar și atrofie optică, sindrom piramidal și cerebelos bilateral și, tardiv, la tulburări psihice. Evoluția clinică, examenele paraclinice, determinarea presiunii și circulației LCR, examenul radiologic de contrast și radioizotopic. PEG fracționată și RISA precizează diagnosticul.

Malformația Arnold Chiari, în evoluția căreia apare un sindrom de hipertensiune intracraniană cu ataxie, disartrie, parapareză cu spasticitate, tulburări din partea ultimilor nervi cranieni, tulburări de sensibilitate, uneori cu caracter disociat și inconstant; semne de compresiune medulară înaltă sau bulbară poate fi recunoscută, asociind semnele clinice cu cele radiologice, care precizează caracterul congenital al malformației.

Impresiunea bazilară poate determina apariția semnelor cerebeloase, piramidale, vestibulare și hipoestezie cervicală cu caracter disociat. Diagnosticul este precizat de examenul radiologic, care pune în evidență situația înaltă a apofizei odontoide (mult deasupra liniei Chamberlain).

În puține cazuri, diagnosticul diferențial trebuie făcut și cu tumorile cerebeloase cu evoluție lentă, cu meningiomul de tentoriu în particular dar care se manifestă clinic mai tîrziu.

Boala evoluează foarte lent și duce la invaliditate foarte tîrzie cînd se asociază și o importantă deteriorare psihică.

Boala nu este cauză de moarte. Bolnavii decedează fie prin infecții bacilare pulmonare sau intestinale, fie prin infecții intercurrente acute.

În ceea ce privește **tratamentul**, în lipsa celui etiopatogenic, asistența medicală se rezumă la prevenirea și combaterea complicațiilor infecțioase.

De asemenea, s-au mai descris ataxii ereditare cu transmitere legată de sex (au semne clinice intermediare între boala Friedreich și boala Charcot-Marie-Tooth) și altele cu atrofie optică și paraplegie spastică. Numeroase sindroame ataxice cu asocieri rare — anosmie, surditate, cataractă și miotonie etc. — pun probleme de diagnostic dificile, mai ales când elementul familial sau anatomic lipsește. În astfel de situații diagnosticul diferențial trebuie făcut cu bolile neurologice neereditare ca: scleroza multiplă, cu care se aseamănă puțin prin vîrsta de debut, prezența semnelor piramidale, cerebeloase, vestibulare ușoare la debut, ca și prin semnele oculare pasagere, dar cu evoluție diferită. În scleroza multiplă există remisiuni importante, cu posibilitatea recuperării deficitului inițial. Repetarea tulburărilor neurologice, trecerea lor în forma de sechele permanente care se completează și cu tulburări sfincteriene sugerează clinic o boală demielinizantă. Cercetările biochimice și imunologice mai noi, examenul calitativ și cantitativ al fracțiunilor proteice din singe și LCR vin în sprijinul diagnosticului de scleroză multiplă. Creștere constantă a imunoglobulinelor IgG, prezența benzilor omogene în fracțiunea γ -globulinelor pe electroforeza determinată din LCR, distribuție oligoclonală a fracțiunilor *gamma* sînt date care confirmă în procent foarte ridicat diagnosticul de scleroză multiplă.

Forma localizată cu evoluție lent-progresivă a sclerozei multiple, precum și forma ereditară extrem de rară pot pune probleme dificile de diagnostic; în aceste cazuri probele biochimice și imunologice din ser și LCR, observația clinică sînt de un real folos.

Hidrocefalia internă în evoluția ei duce la edem papilar și atrofie optică, sindrom piramidal și cerebelos bilateral și, tardiv, la tulburări psihice. Evoluția clinică, examenele paraclinice, determinarea presiunii și circulației LCR, examenul radiologic de contrast și radioizotopic, PEG fracționată și RISA precizează diagnosticul.

Malformația Arnold Chiari, în evoluția căreia apare un sindrom de hipertensiune intracraniană cu ataxie, disartrie, parareză cu spasticitate, tulburări din partea ultimilor nervi cranieni, tulburări de sensibilitate, uneori cu caracter disociat și inconstant; semne de compresiune medulară înaltă sau bulbară poate fi recunoscută, asociind semnele clinice cu cele radiologice, care precizează caracterul congenital al malformației.

Impresiunea bazilară poate determina apariția semnelor cerebeloase, piramidale, vestibulare și hipoestezie cervicală cu caracter disociat. Diagnosticul este precizat de examenul radiologic, care pune în evidență situația înaltă a apofizei odontoide (mult deasupra liniei Chamberlain).

În puține cazuri, diagnosticul diferențial trebuie făcut și cu tumorile cerebeloase cu evoluție lentă, cu meningiomul de tentoriu în particular dar care se manifestă clinic mai tîrziu.

Boala evoluează foarte lent și duce la invaliditate foarte tîrzie când se asociază și o importantă deteriorare psihică.

Boala nu este cauză de moarte. Bolnavii decedază fie prin infecții bacilare pulmonare sau intestinale, fie prin infecții intercurrente acute.

În ceea ce privește **tratamentul**, în lipsa celui etiopatogenic, asistența medicală se rezumă la prevenirea și combaterea complicațiilor infecțioase.

BIBLIOGRAFIE

- BARKER L. F. — *Trans. Ass. Amer. Phycns.*, 1903, 18, 637—709.
 BECKER P. E. — *Handb. d. Inn. Med.*, vol. V/3 (ed. G. Bergmann), Springer, Berlin-Göttingen, 1953.
 BEHR C. — *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1909, 7, 138—160.
 BELL J. N., CARMICHAEL E. A. — *Treasury of Human Inheritance*, vol. IV/3, Cambridge Univ. Press, 1939.
 BERGSTEDT M., JOHANSSON S., MULLER R. — *Neurology (Minneap.)*, 1962, 12, 124—132.
 BERNHARDT — *Brain*, 1892, 15, 278—282.
 BJÖRK, A., LINDBLOM U., WANDENTEN L. — *J. Neurol. Psychiat.*, 1956, 19, 186.
 BOLLER F., SEGARBA J. M. — *Europ. Neurol.*, 1969, 2, 356—373.
 BROWN S. — *Brain*, 1892, 15, 250—268.
 FOSTER J. B., INGRAM T. S. — *J. Neurol. Psychiat.*, 1962, 25, 63.
 FRANCESCHETTI A. — *Ophthalmologica (Basel)*, 1944, 107, 17—25.
 FROMMENT J., BONNET P., COLRAT A. — *J. méd. vet. (Lyon)*, 1937, 18, 153.
 GUILLAIN G., BERTRAND I., GODET-GUILLAIN J. — *Rev. neurol.*, 1941, 73, 609—661.
 HALLGREN B. — *Acta genet. (Basel)*, 1958, 8, 97.
 HOLMES G. — *Brain*, 1907, 30, 545—567.
 HURWITZ L., STEPHERD W. — *Brain*, 1966, 89, 223—234.
 ISHINO H., SATO M., TERAOKA A., HAYAHARA T., OTSUKI S., HOAKI T. — *Folia psychiat. neurol. (Jap.)*, 1971, 25, 269—281.
 KLIPPEL M., DURANTE G. — *Rev. Méd. (Paris)*, 1892, 12, 745—785.
 LANGER D. — *Nervenarzt*, 1963, 33, 375—376.
 MAHLOURDH M. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1963, 26, 511—513.
 MALAMUD N., COHEN P. — *Neurology (Minneap.)*, 1959, 8, 261.
 MARIE P. — *Sem. méd. (Paris)*, 1893, 13, 444—447.
 MATHIEU P., BERTRAND I. — *Rev. neurol.*, 1929, 1, 721—765.
 NONNE M. — *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1905, 39, 1 225—1 251.
 ORMEROD — *Brain*, 1892, 15, 268—278.
 PRATT R. T. C. — *The Genetics of Neurological Disorders*, Oxford University Press, Londra, 1967, p. 37—39.
 SJÖRGEN T. — *Acta Psychiat. (Kbh.)*, 1943, 27.
 SPILLANE I., PALLIS C., JONES A. M. — *Brain*, 1957, 80, 11—48.
 STROBOS R., TORRE DE LA, MARTIN J. — *Brain*, 1937, 80, 313.
 TANIGUCHI R., KONIGSMARK B. W. — *Brain*, 1971, 94, 349—358.
 TYRER J. H., SUTHERLAND J. M. — *Brain*, 1961, 84, 289—300.
 VAN BOGAERT L. — *Acta neurol. belg.*, 1951, 51, 621—647.
 WENT L. N. — *Acta genet. (Basel)*, 1964, 14, 220—239.
 WILSON J. — *Brain*, 1963, 86, 347—362.

6.5. DISTAZIA AREFLEXICĂ (SINDROMUL ROUSSY-LÉVY)

Este o boală eredo-familială, cu transmitere dominant-autozomală și cu posibilitatea apariției formelor sporadice. Ea se caracterizează prin: tulburare primară de statică și mers, abolirea reflexelor osteotendinoase, ahiliene și rotuliene, discrete amiotrofii la nivelul membrelor inferioare (și mult mai rar și la al celor superioare), *pes cavus*, uneori abolirea reflexelor cutanate abdominale, semnul Babinski bilateral și moderate tulburări sfincteriene urinare.

Deși boala apare timpuriu, avînd o evoluție foarte lentă, lasă posibilitatea ca bolnavii să întemeieze familii, astfel că transmiterea se face prin părinți bolnavi. S-au observat și cazuri cu transmitere recesivă legată

de sex, în care numai băieții erau afectați. Se atribuie alcoolului rol de factor extern agravant, accelerant al bolii.

Istoric. În 1926 Roussy și Lévy descriu o nouă boală eredofamilială caracterizată prin tulburarea echilibrului în statică și mers, abolirea reflexelor osteotendinoase la nivelul membrelor inferioare, deformări ale plantelor și discrete amiotrofii distale la nivelul membrelor, pe care, pe baza caracterelor clinice și genetice au inclus-o în grupul bolilor eredo-degenerative spino-cerebeloase.

În același ani, Rombold și Riley în America și Simons și Shaw în Anglia, descriu independent tulburări neurologice asemănătoare, pe care le consideră forme atenuate de boală Friedreich, respectiv de boală Charcot-Marie-Tooth.

De atunci numeroși autori au considerat-o doar ca un sindrom, ca o formă frustă de boală Friedreich, cu caracter puțin evolutiv sau staționar. În evoluția bolii, la simptomele principale se pot adăuga altele asemănătoare bolii Friedreich sau amiotrofii peroneale neurogene C.M.T. Unii dintre membrii familiei descrise de Roussy-Lévy au cunoscut această evoluție (Darré, Mollaret, Spillaine, Dereux). Greenfield, în monografia sa (1954), surprinde cazuri de boală Roussy-Lévy în familii cu diverse eredoataxii, menționând că simptomele reduse ale acestei boli fac dificilă diferențierea ei de alte boli eredo-degenerative bine definite. Alți autori au considerat-o ca formă de trecere între ataxia Friedreich și atrofia neurogenă peroneală sau forma dominantă a acesteia din urmă. Recent, examenul vitezei de conducere în nervii periferici precum și biopsia de nerv au adus date noi care au determinat pe Lapresle și Salisachs (1973) să considere boala, o formă de nevrită hipertrofică și să o încadreze în grupul neuropatiilor cu determinare genetică.

Marie (1903) și Boveri (1906) au descris asocierea nevritei hipertrofice cu tremorul esențial benign, asociere observată și în familiile cu sindrom Roussy-Lévy. Această observație a făcut pe unii autori să aprecieze că atrofiile neurogene se asociază frecvent cu tremorul familial, iar când tremorul lipsește apare sindromul Roussy-Lévy. După Lapresle și Salisachs, entitatea izolată de Marie și Boveri nu diferă de cea descrisă de Roussy-Lévy decât ca intensitate. Autorii însă nu au avut posibilitatea să facă un examen autopsic detaliat al distaziei areflexe ereditare și nu au putut trage concluzii definitive.

Sylvester (1973) a examinat biopsic nervii periferici la mai mulți membri de familie cu boala Roussy-Lévy și a găsit constant reducerea lor de volum, dovedind astfel caracterul eterogen al leziunilor și asemănarea neuroanatomică cu atrofia musculară peroneală. În 1972 Sylvester a publicat un studiu clinic și anatomic efectuat la 2 membri din familia prezentată clinic de Richard și Runle (1933). Bolnavii clinic aveau ataxie cu caracter familial, abolire de reflexe osteotendinoase, surdomutitate, deficiență psihică și tulburări endocrine. Autorul a găsit modificări anato-mice în măduvă la nivelul fasciculelor posterioare, fasciculelor spino-cerebeloase și piramidale, în cerebel, la nivelul nucleilor dințiți, care erau asociate cu scăderea numărului axonilor din nervii periferici și modificări musculare similare celor observate din atrofia neurogenă peroneală. Richard și Rundle au considerat tabloul clinic descris de ei ca propriu sindromului Roussy-Lévy, dar leziunile anatomice observate de Sylvester

pledau pentru o degenerare spino-cerebeloasă asociată cu neuropatie distrofică.

Simptomatologie. Debutul bolii, greu de precizat, din cauza evoluției foarte lente, este situat de obicei în copilărie sau adolescență. Când apare de timpuriu, copilul se ridică greu, merge târziu și obosește repede. Boala se poate opri în evoluție sau să progreseze extrem de încet, astfel încât instalarea tulburărilor trofice, distale la nivelul membrelor inferioare nu este înregistrată de către bolnav. În descrierea inițială a bolii, Roussy și Lévy afirmă că ea are un caracter staționar; lucrările ulterioare au arătat că simptomele pot rămâne staționare mult timp, dar pot progresa producând noi semne clinice.

Pe prim-plan sînt tulburările de statistică și mers. Mersul este lent, nesigur, cu mici oscilații, frecvent ușor stepat; semnul Romberg este pozitiv; plantele apar deformate, piciorul ușor scobit și în poziție de *equinus varus*, cu degetele în hiperextensie la nivelul articulației metatarso-falangiene și flexie accentuată a articulațiilor interfalangiene.

Acestor simptome principale li se mai pot adăuga altele secundare: abolirea reflexelor cutanate, semnul Babinski bilateral, ușoară inabilitate și amiotrofii la nivelul mușchilor mici ai mâinilor, moderate tulburări sfincteriene urinare. La nivelul membrelor inferioare, amiotrofiile musculare sînt constante, de intensitate medie, afectînd mai mult mușchii extensori (*extensor hallucis longus*, *extensor digitorum communis*, *peroneus brevis*, *peroneus longus*) bolnavii avînd obișnuit gamba subțiată. Gradul de alterare a mersului poate varia de la o familie la alta. Unii bolnavi pot prezenta numai areflexie osteotendinoasă, *pes cavus*, fără tulburări de mers, alții pot avea tulburări mai complexe, chiar sindrom ataxo-cerebelos (sindromul cerebelos avînd caracter static; hipoexcitabilitate vestibulară; se mai notează derobări ale gambelor, cifoscolioză).

Cel mai frecvent, evoluția este lentă, cu tendința de a se opri la vîrsta adultă. Bolnavii duc o viață normală, cu toată deformarea membrelor inferioare, și nu solicită medicul pentru tulburările lor neurologice.

Prognosticul este bun, boala avînd tendința de a rămîne foarte mult timp staționară.

Examele paraclinice biochimice și imunologice serologice și în LCR sînt în limite normale.

Datele electrografice sînt inconstant modificate.

Datele electrografice clasice. Examenul electric arată modificări chiar și la nivelul mușchilor fără atrofie. Răspunsul la curentul faradic este foarte slab sau lipsește; la curentul galvanic răspunsul este mai puțin modificat, putînd totuși exista o reacție de degenerescență.

Examenul electromiografic arată un traseu de interferență sau polifazic determinat de unitățile motorii rămase indemne. În unele cazuri s-au înregistrat și potențiale de fibrilație, chiar de fasciculație.

Determinarea vitezei de conducere furnizează date mai importante.

Viteza de conducere în nervii motori periferici la bolnavii examinați arată valori scăzute. La un caz, descendent al familiei descrise de Roussy și Lévy, Lapresle a găsit la nivelul nervului cubital o viteză de 15 m/sec față de 47 m/sec în mod normal, valoare întîlnită în cadrul neuropatiilor ereditare.

Diagnosticul clinic al bolii pe baza simptomelor principale: tulburarea de statică și mers, absența reflexelor osteotendinoase la nivelul membrelor inferioare, picior scobit și a semnelor secundare: abolirea reflexelor cutanate, semnul Babinski, inabilitate și atrofii discrete la nivelul mâinilor bilateral, tremor benign cît și pe unele semne negative: lipsa incoordonării cerebeloase, ataxiei, disartriei, semnelor vestibulare, afectării altor nervi cranieni sau a modificărilor psihice.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu formele fruste ale bolii degenerative ereditare care apar în copilărie și au transmitere genetică autosomal dominantă. Lipsa tulburărilor de sensibilitate obiectivă, a celor cerebeloase sau din partea nervilor cranieni, evoluția bolii extrem de lentă cu tendința de a deveni staționară, prezența modificărilor electromiografice, a vitezei de conducere și anatomice la nivelul nervului periferic (biopsia de nerv), cu aspect de neuropatie axonală sau nevrită hipertrofică sînt elemente prioritare de diagnostic. Dar cum legătura nozologică dintre sindromul Roussy-Lévy, amiotrofia peroneală neurogenă Charcot-Marie-Tooth și nevrita hipertrofică ereditară descrisă de Dejerine-Sottas nu a fost pînă acum precizată, limitele între aceste 2 variate entități rămîn încă destul de incerte. Dick și Lambert (1968) includ distazia areflexică Roussy-Lévy în tipul dominant corespunzător formei clasice a bolii Charcot-Marie-Tooth, pe cînd alți autori (McFarlin, 1966) o consideră ca entitate clinico-genetică distinctă.

Tratamentul este doar igienico-dietetic, care, prin înlăturarea factorilor agravanți (oboseala, alcoolismul și subnutriția), poate să contribuie la oprirea procesului degenerativ. Evoluția foarte lentă, cu posibilitatea de a se opri la vîrsta adultă, conferă bolii un prognostic bun.

BIBLIOGRAFIE

- ANDRÉ-VAN LEEUWEN M. A., MOREAU M. — *Mschr. Psychiat. Neurol.*, 1946, 112, 121—168.
- BIEMOND A. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1928, 104, 113.
- BOGAERT L. VAN — *Acta psychiat. scand.*, 1947, suppl. 46, 20.
- BOGAERT L. VAN, BORREMANS P. — *Rev. neurol.*, 1932, 39, 529.
- BOVERI P. — *Sem. méd. (Paris)*, 1910, 13, 145—150.
- BOVERI P. — *Münch. med. Wschr.*, 1911, 58, 1 238.
- BÜRG I., WÜTHRICH F. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1954, 84, 610.
- CORME I., CHALNOT, RĂILEANU, THOMAS — *Rev. neurol.*, 1930, 37, 1 187.
- DARRÉ H., MOLLARET P., LANDOWSKI — *Rev. neurol.*, 1933, 11, 782—793.
- DEREUX J. — *Rev. neurol.*, 1948 a, 80, 32—35.
- FREUND H. J., WITA C. W. — *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1971, 214, 56—71.
- GRIENFIELD J. G. — *The Spino-cerebellar Degenerations*, Blackwell, Oxford, 1954, p. 31—33.
- HARIGA J., ERNOULD M. J., GERMAY L. — *Acta neurol. belg.*, 1967, 67, 1 104—1 115.
- LAPRESLE J. — *Sem. Hôp. Paris*, 1956, 32, 2 473—2 482.
- LAPRESLE J., SALISACHS P. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1973, 29, 346—348.
- McCOMAS A. J., SICA R. E., UPTON A. R., AGUILLERA N. J. — *Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1973 c, 36, 183—193.
- MOLLARET P. — *La maladie de Friedreich. Étude physiologique*, Thèse, Paris, 1929.
- PINTUS G., SARTESCHI P. — *Folia hered. path. (Milano)*, 1954, 3, 162.
- ROUSSY G., LÉVY G. — *Rev. neurol.*, 1934, 11, 763—773.

- SALISACHS P., LAPRESLE J. — *Rev. neurol.*, 1973, 129, 133—139.
 SJÖGREN T. — Klinische und erbbiologische Untersuchungen über die Heredoataxien, Munksgaard, Copenhaga, 1943.
 SYLVESTER P. E. — *J. ment. Defic. Res.*, 1972, 16, 203—214.
 SYMONS C. P., SHAW M. E. — *Brain*, 1926, 44, 387—403.
 TYRER J. H., SUTHERLAND J. N. — *Brain*, 1961, 84, 289—300.
 YUDELL A., DYCK P. J., LAMBERT E. P. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1965, 13, 432—440.

6.6. EREDOATAXIA CORDOANELOR MEDULARE POSTERIOARE (POSTERIOR COLUMN ATAXIA) (BOALA BIEMOND)

Boală eredo-familială cu transmitere autozomal-dominantă.

Ea se caracterizează prin: ataxia membrelor, abolirea sensibilității profunde și a reflexelor osteotendinoase.

Substratul anatomic relevă degenerarea completă a cordoanelor posterioare în toată lungimea măduvei, păstrarea nucleilor Goll și Burdach, degenerarea fibrelor mielinice groase de la nivelul rădăcinilor posterioare a nervilor rahidieni (cu interesarea tecii de mielină și a axonului), demielinizarea porțiunii pontine a rădăcinii nervului trigemen și păstrarea relativ intactă a nucleului, degenerare parțială a celulelor Purkinje, în porțiunea antero-posterioară a cerebelului (neocerebel).

Istoric. Biemond, la Congresul din Amsterdam (1945), prezintă observația clinică a doi frați cu ataxie ereditară, tulburări grave ale sensibilității profunde și abolirea reflexelor osteotendinoase. Mai târziu (1951) publică un studiu complex asupra acestei noi forme de ataxie ereditară, bazat pe noi date clinice genetice și verificare anatomică, care toate pledau pentru caracterul distinct al bolii descrise de autor.

Poch (1959) publică în Argentina două cazuri (frați), cu o simptomatologie identică, dar fără verificare anatomică. Autorul citează în lucrarea sa o observație anterioară a lui Dimitri (1935), foarte asemănătoare, și propune ca această formă particulară de boală degenerativă spino-cerebeloasă să poarte denumirea Dimitri-Biemond.

În monografia sa asupra bolilor degenerative spino-cerebeloase (1954), Greenfield recunoaște eredoataxia prin degenerarea cordoanelor medulare posterioare, ca boală distinctă în grupul acestor ataxii ereditare.

Simptomatologie. Boala apare de obicei la vârsta adultă cu tulburări de sensibilitate subiectivă sub formă de paretezii la nivelul membrelor, mai accentuate distal, uneori sub formă de constricție la nivelul articulațiilor mici, paretezii la nivelul feței, mucoasei bucale și nazale, care evoluează spre hipoestezie la nivelul cavității bucale și anestezie vibratorie și mioartrokinetică, reducerea discriminării tactile și dermolexiei. De la început se remarcă ușoară instabilitate în mers, apoi ataxie atît la membrele inferioare, cît și la cele superioare, accentuată după închiderea ochilor sau în întuneric. Reflexele osteotendinoase diminuează și dispar la toate nivelurile. O parte din bolnavii prezentați au avut și tulburări de vedere cu atrofie optică bilateral. Boala are o evoluție lentă, care poate fi accelerată de factori carențiali, dismetabolici, în general de subnutriție și efort fizic prelungit.

Examenle de laborator — biochimice, imunologice din sânge și LCR sau electrografice — efectuate au fost normale. Examenul oftalmologic, în cazurile cu tulburări de vedere, a arătat atrofie optică primitivă sau paloare papilară temporală.

Boala Biemond se aseamănă cu celelalte eredoataxii prin existența atrofiei optice și degenerarea celulelor Purkinje din neocerebel, dar este mult diferită de acestea prin caracterele clinice și leziunile anatomice distincte.

Diagnosticul clinic este facil când există elementul familial, dar în lipsa acestuia poate da loc la erori. Când elementul familial nu există, diagnosticul diferențial se face cu scleroza combinată, cu toate variațiile ei, în particular cu mieloza funiculară gastrogenă, careia în perioada de stare I se asociază sindromul cordonal posterior și sindromul piramidal, semnul Babinski bilateral, reflexe osteotendinoase vii, cu excepția celor ahiliene care deseori sînt abolite. Sindromul de fibre lungi comportă în plus tulburări accentuate de sensibilitate subiectivă, disestezi și tulburări de sensibilitate obiectivă mai reduse, fiind pierdută obișnuit sensibilitatea vibratorie și mai puțin cea mioartrokinetică și inconstant astereognozie, tulburări de schemă corporală și ataxie. Dar mieloza funiculară se deosebește de bolile degenerative spino-cerebeloase, prin debutul tardiv și asocierea sindromului neurologic cu sindromul digestiv și hematologic. Sindromul digestiv poate fi precedat de o boală ulceroasă cu sau fără rezecție gastrică. Examenul clinic poate releva glosita Hunter și dinți în stare precară. Elementul dominant însă rămîne gastrita atrofică responsabilă de achilia gastrică, iar sindromul hematologic este cel al anemiei pernicioase tip Biermer, care realizează sindromul neuro-anemic (anemie hipercromă cu macrocite, megalocite, megalo-blaști și neutropenie).

Diagnosticul diferențial cu tabesul, care apare mai tîrziu și afectează mai mult segmentul lombosacrat. Leziunile anatomice, inflamatorii, sînt situate la nivelul rădăcinilor senzitive, ganglionii spinali și cordoanele posterioare. Ele determină ataxia, abolirea sensibilității profunde și a reflexelor osteotendinoase, dar și dureri cu localizări diverse, unele tipice cu caracter fulgurant la nivelul membrelor inferioare, precum și dureri radiculare, modificări pupilare, semnul Argyll-Robertson, crize viscerale, hipotensiune ortostatică, artropatii, tulburări de micțiune etc. În antecedente există infecția luetică, iar seropozitivitatea se întîlnește în proporție mare (peste 75%), mai puțin frecvent reacția pozitivă în LCR (sub 50%). Scleroza în plăci poate pune probleme numai la primul puseu cînd simptomatologia poate fi variabilă, cînd pot fi atinse căile sensibilității din cordoanele posterioare și porțiunea medială a panglicii Reil. Clinic, bolnavul prezintă dureri fulgurante de-a lungul coloanei și în membre provocate de flexia bruscă a capului (semnul Leriche), imprecizie în mișcări și nesiguranță la mers, tulburări ataxice acompaniate de tulburări de sensibilitate mioartrokinetică și tulburări de stereognozie. În această perioadă ataxia este simptomul major mai frecvent decît incoordonarea cerebeloasă, iar semnele piramidale pot să fie minime sau pot lipsi, asociindu-se nevrita retrobulbară. Evoluția și probele imunologice precizează diagnosticul.

Biernond a aplicat un *tratament* vitaminic cu doze mari de vitamină B₁ și B₂, care a redus tulburările de sensibilitate în teritoriul nervului trigemen, în unele cazuri fără să poată opri sau influența evoluția bolii. Evoluția lent-progresivă poate fi precipitată de acțiunea condițiilor nefavorabile, de suprasolicitare și subnutriție.

BIBLIOGRAFIE

- BIERNOND A. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1928, 104—113.
BIERNOND A. — *Folia psychiat. neerl.*, 1951, 54, 216.
DENNY-BROWN J. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1951, 14, 237.
FERRARO A., BARRERA S. E. — *Brain*, 1934, 57, 307.
GREENFIELD Y. G. — *The Spino-cerebellar Degenerations*, Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1954.
SMITH M. I., LILLIC R. D. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1931, 26, 976.

6.7. PARAPLEGIA SPASTICĂ FAMILIALĂ (BOALA STRÜMPELL-LORRAIN)

Boală eredo-familială care se caracterizează prin deficit motor instalat lent progresiv și spasticitate ce afectează predominant membrele inferioare. Substratul anatomic al bolii este o degenerare axonală a căilor lungi medulare descendente și ascendente, în principal a fasciculului piramidal încrucișat și în mai mică măsură a fasciculelor piramidale directe, Goll-Burdach și Flechsig.

Istoric. Seeligmüller, în 1878, semnalează o boală familială caracterizată prin parapareză spastică. Mai târziu Strümpell (1880) și Lorrain (1898) o delimitează ca entitate clinică și anatomică, fiind numită de atunci paraplegie spastică familială Strümpell-Lorrain. Observațiile clinice, inițiale chiar, menționau prezența unor simptome neurologice adiționale corespunzătoare unei afectări mai întinse a sistemului nervos. De atunci numeroase observații clinice izolate sau reunite au favorizat studiul genetic al bolii, dar lipsa unui număr mai mare de examene anatomice amănunțite nu a permis o clasificare și, mai ales, o precizare a relației paraplegiei spastice familiale cu celelalte boli eredo-degenerative spino-cerebeloase. Totuși Mollaret (1929) și Marinescu (1934), pe baza datelor genetice, clinice și anatomice au considerat-o ca făcând parte din grupul mare al eredo-ataxiilor. Schwartz și Liu (1956) precizează caracterul și topografia leziunilor anatomice proprii paraplegiei spastice familiale pe care o consideră o entitate anatomoclinică bine definită.

Pedigree-ul unor familii arată asocierea paraparezei spastice familiale cu alte simptome neurologice sau neneurologice care fac dificilă și controversată delimitarea ei.

Asupra identității clinice a numeroase sindroame asociate paraplegiei spastice există azi păreri diferite deoarece bolile degenerative pot produce o difuză lezare a nevraxului de către același proces patologic și pentru că numeroase boli neurologice cronice diferite se manifestă clinic prin simptome asemănătoare.

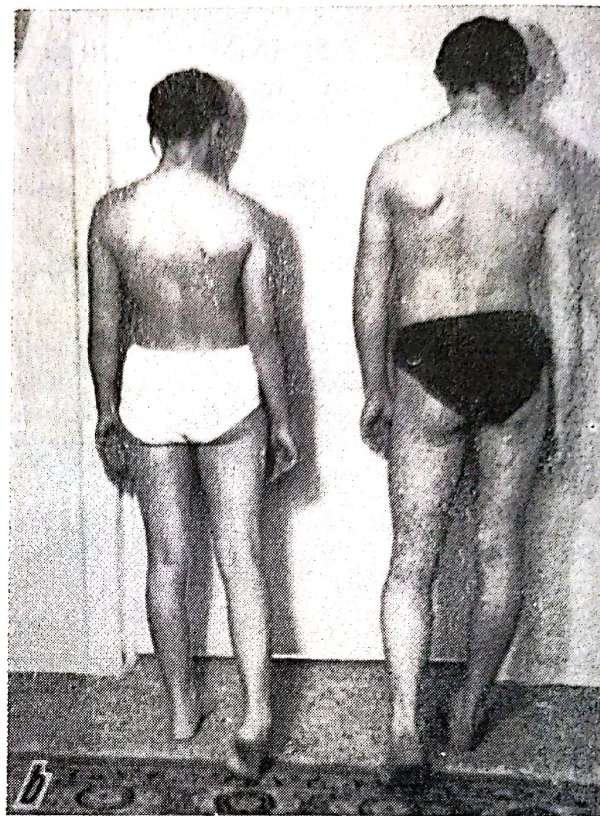
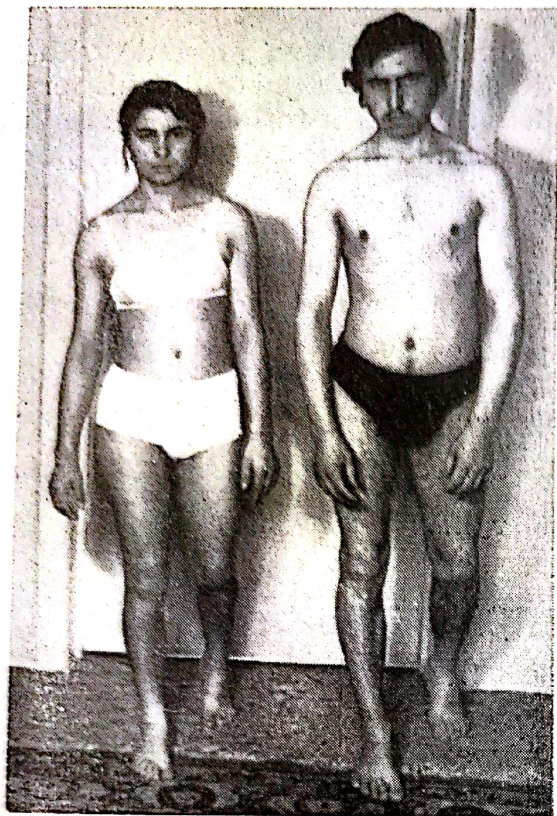


Fig. 221 — Paralizie spastică familială, formă autozomal-recesivă, cu debut precoce (12—14 ani) (frate și soră din familia M.):
a — față; *b* — profil.

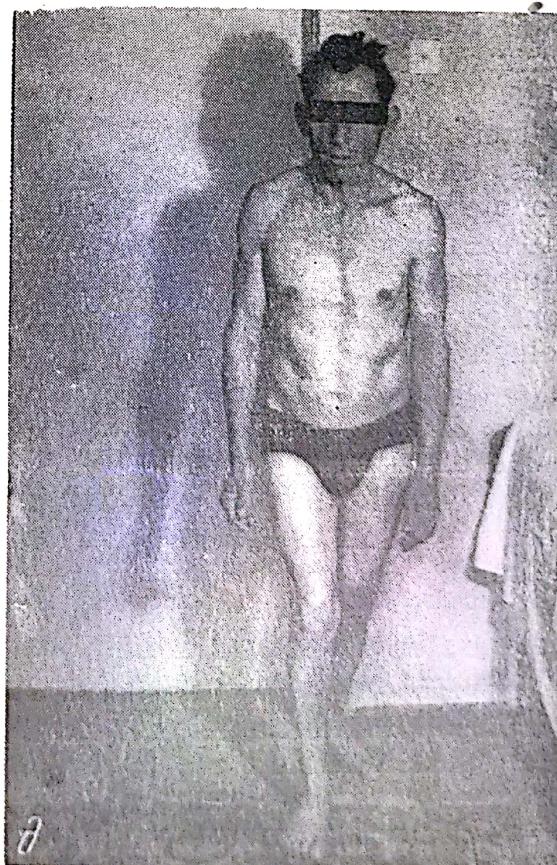
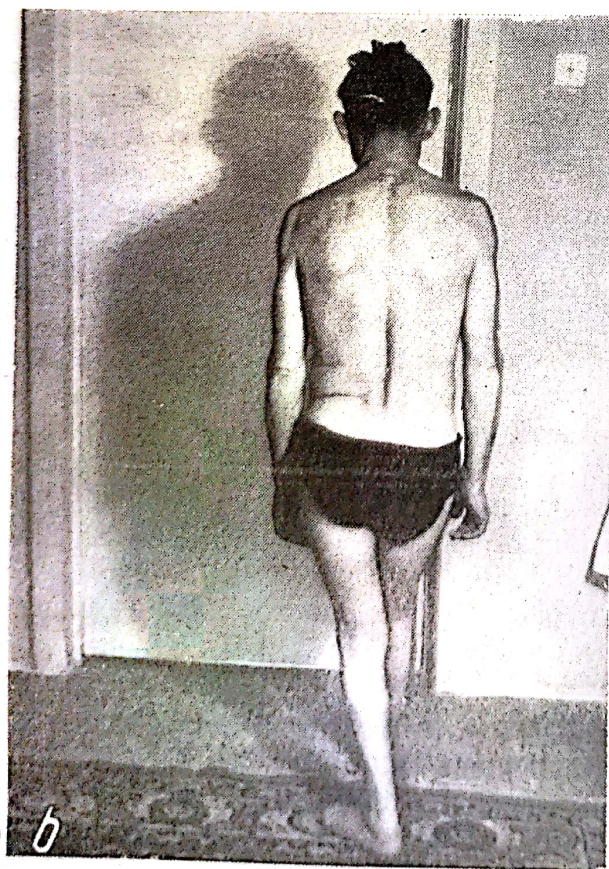


Fig. 222 — Paraplegie spastică (caz sporadic).
a — față; *b* — spate.

În ceea ce privește modul de transmitere ereditară, autorii sînt de acord că paraplegia spastică tip Strümpell se transmite autozomal-dominant. Mai mult de jumătate din membrii de familie (55%) transmit boala, unul sau altul dintre părinți transmite boala, iar 50% din descendenți au gena patogenă, prezentînd semne clinice sau avînd posibilitatea s-o dezvolte.

Boala se poate transmite autozomal-recesiv (fig. 221 a, b) și extrem de rar recesiv legată de sex.

Forma autozomal-recesivă are tendința de a debuta precoce, în jurul vîrstei de 14 ani, și are evoluție rapidă, gravă, frecvent asociată cu alte simptome, în contrast cu forma autosomal dominantă care apare după 20 de ani sau mai tîrziu și evoluează foarte încet, cu intervale lungi de oprire în evoluție.

Rhein (1916), într-o observație mai veche, a semnalat faptul că în unele familii există o distribuție bimodală a vîrstei de debut, unii membrii de familie îmbolnăvinduse mai devreme decît alții, deoarece mai multe gene pot produce tabloul clinic, fiecare genă patogenă avînd vîrsta ei caracteristică de debut.

În familii cu transmitere autozomal-recesivă, părinții pot să nu aibă boala, dar 25% din descendenții lor vor face paraplegie spastică. În această situație boala poate apărea într-o formă foarte severă dacă se întîlnesc două gene patogene.

În puține cazuri transmiterea ereditară este recesivă legată de sex, gena patogenă fiind situată la nivelul cromozomului X, afectînd numai bărbații, femeile fiind homozigote. Acest mod de transmitere nu este acceptat în totalitate.

Boala poate apare și în mod sporadic. După Heathfield și Miller (1965) paraplegia spastică apare de obicei spontan într-o generație și se transmite autozomal-dominant la următoarea (fig. 222 a, b).

În familiile bolnavilor cu paraplegie spastică familială a fost semnalată prezența unor forme atipice de boală, forme de trecere între tipul clasic de ataxie Friedreich, amiotrofia peroneală neurogenă Charcot-Marie-Tooth și paraplegia spastică familială, relevîndu-se legătura genetică dintre ele.

Haldane (1941) și Gianeli (1965) opinează pentru o bază genetică comună, iar Bickerstaff (1950) susține că există o legătură genetică strînsă între ele, iar deosebirile sindroamelor clinice s-ar datora acțiunii genelor modificate și factorilor de mediu.

Clinic, sînt acceptate astăzi bolile degenerative spinale ereditare, alături de cazurile tranziționale pe considerentul că substratul genetic, biochimic și enzimatic poate să fie similar, iar apariția unor simptome noi la bolnavii care suferă de o boală eredo-familială caracterizată printr-un deficit motor și spasticitate la nivelul membrelor inferioare, nu poate modifica diagnosticul.

Examenul anatomopatologic. Natura procesului patologic ca și în alte degenerări neuronale primare rămîne obscură. Modificările anatomice semnalate încă de Strümpell se prezintă ca leziuni degenerative primare la nivelul măduvei, proces care interesează fasciculele piramidale și fasciculele gracilis (fig. 223).

Schwartz și Liu (1956), analizând în lumina datelor noi 24 de observații clinico-anatomice, din literatură și proprii, au arătat că numai 11 dintre ele au leziuni cu topografie asemănătoare între ele și cu aspectul definit ca paraplegie spastică ereditară de către Strümpell. După

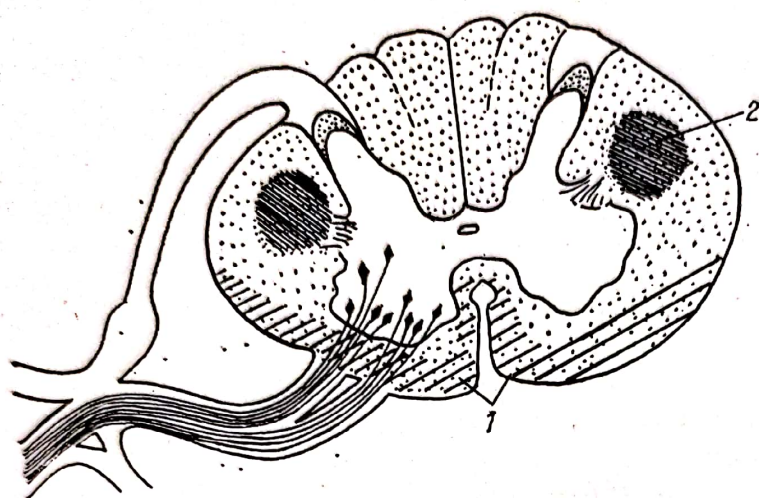


Fig. 223 — Schema leziunilor (zonele hașurate) în paralizia spastică familială Strümpell-Lorrain.

1 — fasciculul piramidal ventral (direct); 2 — fasciculul piramidal lateral (încrucișat).

acești autori modificările anatomice proprii paraliziei spastice familiale sînt următoarele:

- demielinizarea și distrugerea axonilor în fasciculele cortico-spinale bilateral, mai importante în regiunea toracală a măduvei și mai puțin la nivel cervical înalt; demielinizarea în grad mai mic a tractului cortico-spinal ventral, a fasciculelor spino-cerebeloase cu prelungire pînă în bulb, a fasciculului *gracilis*, evidentă în regiunea cervicală cu prelungire în bulb pînă la nucleul *gracilis*;

- reducerea numărului neuronilor motori din cornul anterior, al neuronilor din nucleii coloanei Clarke și al neuronilor motori corticali, a celulelor Betz, și mai puțin obișnuit, leziuni degenerative în cerebel, ganglionii bazali, capsula internă, pedunculi cerebrali și punte.

Diminuarea volumului fasciculelor piramidale apare evidentă chiar lîngă decusația motorie, cu reducerea importantă a fibrelor nervoase. Lassek (1972), citat de Schwartz și Liu, prin metoda numărării fibrelor și neuronilor, găsește o scădere a numărului fibrelor și neuronilor sistemului piramidal deasupra măduvei. Procesul degenerativ nu se limitează numai la celulele Betz și la axonii lor, ci interesează și fibrele mici și mijlocii conținute de piramide fără a putea stabili punctul de plecare al procesului degenerativ.

Leziunile degenerative observate au caracteristic o persistență în pete a tecilor de mielină și a axonilor, cu creșterea numărului astrocitelor, al oligodendrocitelor și cu corpi amilacei în abundență.

Natura procesului patologic, ca și în alte degenerări neuronale primare, rămîne obscură. La prima vedere ca și în celelalte boli eredo-degenerative apare fenomenul degenerării retrograde, o degenerare a axonilor începînd de la terminația lor ce înaintază spre celula care apoi dispare.

Această degenerare retrogradă este recunoscută la nivelul tracturilor cortico-spinale în boala neuronului motor, în atrofia olivo-ponto-

cerebeloasă și atrofia fasciculelor spino-cerebeloase din ataxia Friedreich.

În paraplegia spastică familială se observă numai acest tip de degenerare neexistând nici o dovadă de degenerare transsinaptică „în lanț” constatată în atrofia olivo-ponto-cerebeloasă și ataxia Friedreich.

Cele mai frecvente lezate sînt cele cu fibrele cele mai lungi din sistemul nervos central. Curentul nutritiv circulă de la pericarion spre terminația axonului, se înțelege de ce partea distală a axonilor lungi este afectată mai întîi, ori de cîte ori apare vreun deranjament în metabolismul celulei.

De remarcat faptul că în pofida evoluției foarte lungi a bolii, celulele de origine din cortexul cerebral și ganglionii spinali sînt tîrziu și puțin afectate.

Mecanismul degenerării ar părea diferit de cel al degenerării sistemice în care grupuri de neuroni sînt afectate în raport cu lungimea axonilor lor, ca urmare a reducerii capacității vitale a neuronului și axonului său.

Această diferență poate fi reală sau nu pentru că paraplegia spastică familială în forma sa „complicată” arată extinderea procesului degenerativ la alte sisteme neuronale cu simptome clinice care pot fi dominante.

Aplicînd această concepție paraplegiei spastice în forma ei pură tip Strümpell, deficitul motor la nivelul membrelor inferioare cu apariția semnului Babinski bilateral este legat de afectarea sistemului piramidal mai jos de măduva cervicală. Spasticitatea care de obicei este mai accentuată decît paraplegia se datorește în parte disfuncției extrapiramidale.

Degenerarea fasciculelor posterioare a fasciculului *gracilis* și mai puțin a celulei cuneatus, duce la diminuarea sensibilității profunde, care e întîlnită însă tîrziu și inconstant în evoluția bolii. Modificările similare din fasciculele spino-cerebeloase ar duce la ataxie ușoară. Există o discrepanță între semnele clinice minime de scădere, sau pierdere a funcției cordoanelor posterioare la nivelul membrelor inferioare și prezența constantă a leziunilor anatomice la acest nivel, dificultate în corelarea clinico-patologică semnalată chiar de Newmark (1911).

Se consideră forma pură a paraplegiei spastice familiale Strümpell-Lorrain o entitate bine definită clinic și anatomic deosebită de celelalte boli degenerative sistemice familiale în care paralizia spastică a membrelor inferioare este numai un simptom în cadrul unui tablou clinic complex.

Greenfield (1954), comentînd teoria abiotrofică a lui Gowers, în patogeneza degenerării spino-cerebeloase, sugerează că leziunea în final s-ar găsi într-o deficiență enzimatică.

Se știe că intoxicația cu compuși organofosforici produce la om degenerarea fibrelor lungi cortico-spinale și a fasciculului *gracilis* predominant distal.

Aring (1942) a produs experimental la pui de găină leziuni similare, dar cu caracter acut după administrarea de triortocresylfosfat. Autorul a observat că sărurile organofosforice distrug pseudocolinesteraza,

o enzimă cu funcție mai puțin cunoscută în sistemul nervos central, cu posibilitatea afectării și a altor enzime.

Pare surprinzătoare și greu de explicat variabilitatea vârstei de debut al PSF neexistind încă o explicație pentru debutul la vîrsta adultă.

În cazul leucodistrofiei metacromatice putem înțelege de ce tulburările neurologice apar după vîrsta de 2—3 ani știind că deficitul sau lipsa aril-sulfatazei A nu produc efecte nocive pînă nu apare procesul de formare a mielinei.

Se presupune că se moștenește tendința de a opri producerea enzimelor normale și apariția celei anormale, fără a fi determinat încă factorul determinant al acesteia.

Simptomatologie. Simptomul clinic esențial este o lent-progresivă paraplegie spastică.

Debutul bolii este frecvent timpuriu, în copilărie copilul are dificultate de locomoție, la învățatul mersului sau poate să nu meargă niciodată. Alteori, boala apare la 15 ani sau mai tîrziu sub formă de deficit motor și senzație de înțepenire a membrelor inferioare. Mersul se modifică, dar bolnavul nu observă mult timp modificările imperceptibile. Acuză numai senzația de înțepenire a picioarelor, mai rar deficit motor și nesiguranță în special la urcatul și coborîtul scărilor datorită spasticității și unei ușoare ataxii. În stadiul incipient poate fi mai afectat un picior dar suferința devine mai tîrziu bilaterală.

Progresiv, spasticitatea se accentuează, mai puțin deficitul motor; mersul devine „în foarfece“, apare spasmul în flexie, la nivelul membrelor inferioare, mai accentuat în clinostatism, reflexele osteotendinoase devin exagerate, apare semnul Babinski uni- sau bilateral. Mersul este îngreuiat și de deformarea plantelor. Se întîlnește des picior scobit, bilateral, cu particularitatea că la picioare dispare concavitatea plantară, planta fiind umplută de țesut moale; devine evidentă însă în clinostatism, ceea ce dovedește că modul de producere a piciorului scobit poate varia în diverse condiții neurologice. Brațele sînt puțin afectate, dar prezintă reflexe osteotendinoase exagerate la acest nivel cu semnul Hoffman pozitiv bilateral. Reflexele cutanate abdominale superficiale sînt prezente, chiar exagerate.

Absența ataxiei este considerată ca un semn distinctiv față de ataxiile ereditare. Totuși în cazurile tipice de paraplegie spastică familială se semnalează ușoară tulburare de coordonare, slabă ataxie a mersului, tremor intențional uneori.

Evoluția ar fi diferită după modul de debut. În forma infantilă este rapidă cu imobilizarea la pat și exit în aproximativ 10 ani și este lentă, cu intervale lungi de oprire în evoluție fără complicații, în forma adultă.

Au fost descrise și alte semne, chiar în forma pură, tip Strümpell, cînd *pedigree*-ul a fost considerat în întregime.

Aceste semne pot fi produse în întregime de procese patologice asociate sau de anomalii secundare afectării primare a fasciculelor piramidale, ca: retracție tendinoasă, artrită și obezitate.

Ca **forme clinice** se descriu *forma de paraplegie spastică familială cu tablouri clinice asociate*, cu deficit intelectual, atrofie optică, nevrită retrobulbară, hipoestezie vibratoare, ataxie ușoară, picior scobit, și

forma complicată, cu tablouri clinice neobișnuite, bine marcate sau întâlnite foarte rar: tulburări extrapiramidale, degenerare retiniană, amiotrofii neurogene, distrofie musculară, tulburări cardiace, demență.

Deficitul intelectual este asociat de cele mai multe ori, iar ca simptom psihic semnificativ ar fi și euforia severă. Nervul optic este singurul nerv cranian care poate fi interesat. Tulburarea de vedere poate lua forme diferite: scotom centrocaecal, reducere concentrică a câmpului vizual sau hemianopsie în cadran. S-a descris: nevrită retrobulbară, atrofie optică, degenerare retiniană, degenerare maculară asociată cu paraplegie spastică familială.

Österreicher a descris pentru prima dată (1936) asocierea paraplegiei spastice ereditare cu semne extrapiramidale: lipsa de expresie a feței, tremor parkinsonian, rigiditate, mișcări atetoide, iar Gilman (1964) observă mișcări distonice și atrofii musculare într-o familie cu paraplegie spastică ereditară.

Atrofii musculare moderate s-au întâlnit la membrii de familie cu PSF la care, electromiografic și biopsic, s-a arătat o interesare a neuronului motor periferic.

Această asociere se aseamănă cu paraplegia spastică amiotrofică familială (Garland, Ashley, 1965), dar se deosebește de ea prin caracterul evolutiv și modul precis de transmitere ereditară. Forme mai grave se întâlnesc când PSF se asociază cu amiotrofia neurogenă, peronieră tip Charcot-Marie-Tooth.

Tulburările cardiace se întâlnesc în procent mult mai redus la cei cu paraplegie spastică familială decât la cei cu ataxia Friedreich, fiind semnalate totuși și la membrii de familie fără modificări neurologice clinice.

După McAlpine (1965) prezența modificărilor electrocardiografice ar facilita diagnosticul diferențial al bolilor neurologice ereditare față de multipla scleroză.

Epilepsia se întâlnește asociată cu bolile degenerative spino-cerebeloase (Greenfield, 1957). Chiar în pedigree-ul original a lui Strümpell s-a semnalat apariția unor cazuri de paraplegie spastică familială cu epilepsie. S-au semnalat și la membrii de familie neafecțați modificări electroencefalografice, trasee cu unde teta în exces.

Ihtioza poate fi întâlnită și în paraplegia spastică familială ca și în sindromul Refsum, amiotrofia peroneală Charcot-Marie-Tooth, boala Sjögren-Larsson și alte boli eredo-degenerative (retiniene, cohleo-vestibulare etc.), ceea ce ilustrează suprapunerea manifestărilor clinice posibile în grupul bolilor degenerative ereditare.

Examenale de laborator în forma pură, necomplicată a paraliziei spastice familiale nu arată modificări. În puține cazuri s-a notat ușoară creștere a albuminuriei (0,60—0,70‰).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe comemorativele ereditare și familiale, pe simptomul major (deficitul motor cu spasticitate), precum și lipsa altor simptome neurologice, modificări electrografice și evoluție lentă.

Diagnosticul diferențial în cazurile sporadice trebuie făcut cu multipla scleroză care la debut în forma spinală poate prezenta numai tulburări de mers, deficit motor cu spasticitate la membrele inferioare,

Examenle de laborator, probele imunologice în LCR, lipsa modificărilor electrocardiografice, vîrsta de debut și evoluția în puseuri cu asocierea altor semne neurologice: cerebeloase, vestibulare, oculare și tulburări sfincteriene o deosebesc de PSF.

La bolnavii fără istoric familial sînt necesare examene hematologice, dozări de vitamine (B_{12}), aminoacizi, examene pentru sifilis, angiografie și scintigrafie cerebrală pentru a face diagnostic diferențial cu sclerozele medulare combinate, cu mielopatia sifilitică, cu tumorile medulare și cerebrale parasagitale. În toate bolile amintite mai sus sindromul nu rămîne ani de zile cu o simptomatologie pur piramidală ca în paraplegia spastică familială tip Strümpell.

Diagnosticul diferențial în formele asociate ale bolii se face cu boli și sindroame rare, boli degenerative sistemice în care paralizia spastică a membrelor inferioare este un semn în cadrul unui complex și variabil tablou neurologic. Astfel în cazurile asociate cu deficit intelectual sau ihtioză, diagnosticul diferențial trebuie făcut cu boala Sjögren-Larsson (1957), caracterizată prin oligofrenie, ihtioză congenitală și paraplegie spastică. Cînd se asociază semne extrapiramidale și deficit mental, diagnosticul diferențial se face cu sindromul Ferguson-Critchley care reunește o paraplegie ataxo-spastică, anomalii în funcția sistemului extrapiramidal și a motilității oculare, deficit mental și disartrie; și cu sindromul Gilman-Horenstein (1964), denumit și paraplegia distonică cu amiotrofii, deficit mental și caractere neuropatologice particulare.

Paraplegia spastică familială poate să se asocieze cu o degenerare retiniană cînd diagnosticul diferențial se face cu sindromul Kjellin și Bernard-Scholz, o paraplegie spastică ereditară cu degenerare retiniană, deficit mental neprogresiv și amiotrofii neurale periferice.

În forma infantilă deficitul motor, spasticitatea și exagerarea reflexelor osteotendinoase sînt semne comune cu cele de debut ale bolilor lizozomale, a gangliozidozelor în particular. Evoluția însă este diferită; apar curînd, pe lîngă tulburările de dezvoltare, crize mioclonice statomotorii, oprirea în dezvoltarea psihică și pierderea progresivă a acuității vizuale.

Tratament. Nici o terapie nu oprește evoluția. Se aplică tratament simptomatic combinat cu fizioterapie pentru a reduce contractura. Se administrează decontracturante, ca Diazepam, pentru a reduce spasticitatea, spasm predominant pe mușchii flexori).

În forma cu evoluție lentă, în care membrele superioare nu sînt afectate, bolnavul trebuie reeducat pentru a efectua munci sedentare.

În ceea ce privește sfatul genetic, este dificil de acordat în stadiul actual al cunoștințelor noastre, ținînd cont de condițiile speciale ale geneticii umane, de cazurile neobișnuite de paraplegie spastică familială și de lipsa datelor complete asupra tuturor membrilor de familie pentru a putea cunoaște mai bine modul de transmitere genetică.

BIBLIOGRAFIE

- AAGENAS O. — *Acta psychiat. (Kbh.)*, 1959, 34, 489.
 ACETO G. — *Minerva pediat.*, 1952, 4, 491.
 ALAJOUANINE T., NICK J. — *Rev. neurol.*, 1951, 84, 182—185.

- ANDRÉ-THOMAS J., AJURIAGUERA J., VARGUES R. — *Rev. neurol.*, 1950, 82, 198.
- APPEL L., VAN BOGAERT L. — *Acta neurol. belg.*, 1951, 51, 716—730.
- BELL J., CARMICHAEL E. A. — *Treas. hum. Inherit.*, 1939, 4, 3, 141—281.
- BICKERSTAFF E. R. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1950, 13, 134—145.
- BOUDIN G., BARBIZET J., LABET R. — *Rev. neurol.*, 1954, 91, 136.
- BREMER F. — *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1922, 66, 477.
- BRUYN G. W., MECHELSE K. — *J. Psychiat. Neurol. Neurochir.*, 1962, 65, 280—292.
- DICK A. P., STEVENSON, C. J. — *Lancet*, 1953, i, 921—923.
- DOBI S. — *Psychiat. et Neurol. (Basel)*, 1962, 144, 129.
- FANCONI A., PRADER A., ISLER W., LÜTHY F. — *Helv. paediat. Acta*, 1963, 18, 480.
- FONTAINE G., DOBOIS B., FARRIAUX J. P., MAILLARD E. — *J. neurol. Sci.*, 1969, 8, 183—187.
- FORD F. R. — *Disease of Nervous System*. In: „Infancy Childhood and Adolescence“, Ch. C. Thomas, Springfield, 1959.
- GARLAND H. G., ASTLEY C. E. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1950, 13, 130—133.
- GIANNELLI A., SERRA A., BACCIAGALUPPI M. — *Acta neurol. scand.*, 1965, 41, 387—412.
- GILMAN S., HORENSTEIN S. — *Brain*, 1964, 87, 57—66.
- GREENFIELD J. G. — *The Spino-cerebellar Degenerations*, Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1954.
- HALDANE J. B. S. — *J. Genet.*, 1941 a, 41, 141—147.
- HARRIGA J., MATHYS E. — *J. Genet. hum.*, 1961, 10, 326.
- HEATHFIELD K. W. G., MILLER A. B. — *Neurology (Minneap.)*, 1965, 15, 481—485.
- MAHLOUJ M., CHUKE P. O. — *Johns Hopk. Hosp. Bull.*, 1968, 123, 142—144.
- McALPINE D., LUMSDEN C. E., ACHESON D. — *Multiple Sclerosis; a Reappraisal*, E. and S. Livingstone, Edinburgh, 1965.
- ÖSTERREICHER W. — *Med. Klin.*, 1936, 32, 1 484—1 496.
- PRATT R. T. C. — *The Genetics of Neurological Disorders*, Oxford Univ. Press, Londra, 1967.
- REFSUM S., SKILLICORN S. A. — *Neurology (Minneap.)*, 1954, 4, 40—47.
- RHEIN J. H. W. — *J. nerv. ment. Dis.*, 1916, 44, 115—144 și 224—242.
- ROE P. F. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1963, 26, 516—519.
- SCHUT J.-W. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1950, 63, 535—568.
- SCHWARTZ G. A. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1952, 68, 655—682.
- SEELIGMÜLLER A. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1876, 2, 185—186.
- SILVER J. R. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1966, 29, 135—144.
- SJÖGREN T., LARSSON T. — *Acta psychiat. scand.*, 1957, suppl. 113, 1—112.
- STRÜMPPELL A. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1904, 27, 291—339.
- SUTHERLAND J. M. — *Lancet*, 1957, i, 169—170.
- TYRER J. H., SUTHERLAND J. M. — *Brain*, 1961, 84, 289—300.
- VAN BOGAERT L. — *Acta neurol. belg.*, 1952 b, 52, 795—807.

6.8. PARAPLEGIA SPASTICĂ EREDITARĂ CU SIMPTOME OCULARE ȘI EXTRAPIRAMIDALE (SINDROMUL FERGUSON-CRITCHLEY)

Este una dintre cele mai puțin obișnuite forme de paraplegie spastică familială „complicată“, realizată prin asocierea ei cu pseudooftalmoplegia și cu tulburări în funcția sistemului extrapiramidal.

Istoric. Ferguson și Critchley (1929) pentru prima oară prezintă o astfel de asociere, pe care au numit-o atunci „boală eredo-familială asemănătoare cu scleroza multiplă“.

Autorii au descris o familie în care 3 membri au prezentat la vîrsta adultă o boală asemănătoare, caracterizată prin tulburări de mers, diplopie, disartrie, hipertonie, hiperreflectivitate osteotendinoasă la nivelul membrelor inferioare, predominant distal, Babinski bilateral; discrete semne cerebeloase, disestezie, cu reducerea sensibilității profunde, tulburări de motilitate oculară asociată (de verticalitate, lateralitate și convergență), imobilitatea feței, lentoare în mișcări, tremor perioral, tremor distal al membrelor cu aspect parkinsonian.

Ferguson și Critchley au considerat aceste cazuri drept adevărate forme abiotrofice din grupul ataxiilor spino-cerebeloase.

În 1963, Mahloudji a descris o altă familie cu boală asemănătoare ca debut și semne clinice, pe care a definit-o ca varietate neobișnuită de eredoataxie spastică, stabilind corespondența acestei boli cu cea descrisă de Ferguson și Critchley.

În 1966, Brown și Coleman prezintă o nouă familie și reconsideră observațiile anterioare pe baza noilor date clinice și anatomice.

În ultimul timp s-a comunicat încă o observație a unei familii cu simptomatologie similară.

Din studiul genetic al celor 4 familii observate pînă în prezent, rezultă că boala se transmite simplu dominant, fără preferință de sex.

Examenul anatomopatologic, microscopic, nu prezintă modificări. Microscopic cortexul emisferelor cerebrale este mai redus, cu mici zone de pierdere neuronală în cortexul motor, inclusiv celulele Betz; leziuni asemănătoare sînt și în striat. În regiunea subcorticală se observă pete de demielinizare incompletă, cu mielină alterată și fragmentare axonală, cu slabă reacție glială, ceva mai accentuată în zonele subependimare.

În focarele de demielinizare ca și în zonele demielinizate nu se găsesc leziuni de tip inflamator. Nu s-au observat plăci senile. În cerebel și trunchiul cerebral există leziuni degenerative ușoare; în cerebel o reducere uniformă a neuronilor din stratul granular, cromatoliză nespecifică în celulele Purkinje, al căror număr însă rămîne aproape normal; în bulb, o degenerare a fasciculelor spino-cerebeloase și slabă demielinizare a pedunculului cerebelos inferior.

La nivelul măduvei leptomeningele este subțiat în întregime, mai accentuat la nivelul focarelor de demielinizare a fasciculelor dorsale și laterale; o demielinizare severă a fasciculului spino-cerebelos ventral și moderată a fasciculului spino-cerebelos dorsal și a fasciculelor Goll și Burdach. Se observă a ușoară demielinizare a fasciculelor cortico-spinale mai accentuată în regiunea toracală a măduvei, moderată atrofie la nivelul coloanei Clarke și a cornului anterior, bilateral.

Acest tablou neuropatologic este similar celui descris de Schwartz și Liu (1956) în forma pură a paraplegiei spastice familiale, existînd și în cazurile studiate aceeași disproporție între deficitul senzitiv nesemnificativ și importanta demielinizare a fasciculelor Goll și Burdach.

Simptomatologie. Boala debutează în mod insidios în perioada adultă, în decada a treia sau a patra a vieții, de obicei cu o ușoară incoordonare, mers nesigur, crampe și contractură la nivelul membrelor. Progresiv mersul devine spastic, propulsiv și ataxic. De la început se constată suprapunerea hipertoniilor plastice pe contractura spastică a membrelor, mai accentuată la cele inferioare. Reflexele osteotendinoase sînt

exagerate, cu posibilitatea abolirii celor ahiliene; semnul Babinski prezent bilateral. Progresiv apar: ataxie, vorbire sacadată, modificarea vocii, hipoestezie vibratoare și mioartrokinetică distală, labilitate afectivă; tulburări sfincteriene, vezicale, de tip incontinență, uneori scolioză și picior scobit. Acestei simptomatologii i se mai adaugă tulburările funcționale oculare și extrapiramidale care se manifestă sub forma: reducerii mișcărilor de convergență, de verticalitate și lateralitate a globilor oculari incluzând și nistagmusul. Tulburarea este o pseudooftalmoplegie, pentru că numai mișcările voluntare ale globilor oculari sînt reduse sau abolite; cele din timpul mișcărilor pasive, provocate prin manevra Bell — rotația pasivă a capului cu privirea unui punct fix — nu se modifică. Se remarcă o retracție a pleoapelor, cu mobilitate redusă a globilor și fixitate a privirii.

Se mai descrie blefarospasm, asociat cu contracții musculare periorale. Fără să fie un simptom constant, se menționează reducerea acuității vizuale și atrofia optică.

Semnele extrapiramidale mai des întîlnite care se adaugă spasticității membrelor sînt: dificultate la pornire, mers sudat, nesigur, facies mai imobil, cu tendință la surîs distonic persistent, tremurătură la nivelul extremităților membrelor și perioral, cu o frecvență de 3—5/sec, reflex de postură, micrografie.

Examenle de laborator, serologice, radiologice, electrografice, ECG și EEG, ca și examenul LCR nu arată modificări.

Determinările cuprului sanguin și urinar arată valori normale. Examenul cromatografic al acizilor aminați din urină, este foarte puțin modificat, se constată numai o ușoară creștere a argininei, lizinei, cistinei și etanolaminei.

Diagnosticul se bazează pe caracterul familial al bolii, pe asocierea paraplegiei spastice cu semne oculare și extrapiramidale care domină tabloul clinic.

Transmiterea dominantă, debutul în decada a treia sau a patra a vieții, evoluția lentă sînt caractere proprii sindromului Ferguson-Critchley.

Diagnosticul diferențial se face cu oftalmoplegia nucleară Rosenhagen (1943) și miopia oculară Kiloh-Nevin (1951), care, uneori, pot să se asocieze cu paraplegie spastică familială, dar în aceste afecțiuni pseudooftalmoplegia, cu interesarea electivă a mișcărilor asociate ale globilor oculari (verticalitate și lateralitate), apare numai excepțional.

Cu scleroza multiplă, numai în forma familială, foarte rară (contestată de cei mai mulți autori), care diferă prin diseminarea leziunilor, evoluția lentă cu perioade acute și remisiuni și modificări imunologice în LCR; cu degenerescența hepatolenticulară (boala Wilson), care diferă prin modul de transmitere, vîrsta de debut, predominanța semnelor extrapiramidale și modificările biochimice în metabolismul cuprului și sinteza ceruloplasminei. Diagnosticul diferențial se poate pune cu leucodistrofia, pentru unele cazuri, care au tulburări metacromatice evidențiable în urină. Debutul leucodistrofiei la vîrsta adultă este semnalat extrem de rar, boala are un caracter subacut iar tabloul clinic diferă

prin semnele de deficit mental, tulburări cerebeloase, atetoză, convulsii dificultate în articularea cuvintelor.

S-ar părea că tipul Pelizaeus-Merzbacher în forma cu debut juvenil și forma cu „insuficiență glială” din grupul leucodistrofiilor s-ar ase-măna cel mai mult cu acest sindrom.

Diagnosticul diferențial se face, uneori, cu atrofii spastice asociate cu semne de disfuncție extrapiramidale sau cu distonia paraplegică cu amiotrofii descrisă de Gilman și Horenstein, de care diferă prin lipsa tulburărilor de motilitate oculară.

Boala are o evoluție lentă, deosebindu-se prin simptomele aminite de alte boli eredo-degenerative spino-cerebeloase. Terapia cu Akineton și Diazepam reduce puțin sindromul extrapiramidal, fără a împiedica evoluția bolii.

BIBLIOGRAFIE

- ALAJOUANINE T., NICK J. — *Rev. neurol.*, 1951, 84, 182—185.
 BROWN J., COLEMAN R. — *Bull. Los Angeles neurol. Sci.*, 1966, 31, 21—34.
 CROSS H., McKUSICK V. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1967, 16, 473—485.
 DICK A., STEVENSON C. — *Lancet*, 1953, 264, 921—923.
 FERGUSON F., CRITCHLEY M. — *Brain*, 1929, 52, 203—225.
 GILMAN S., HORENSTEIN S. — *Brain*, 1964, 87, 51—66.
 HEATHFIELD K., MILLER A. — *Neurology (Minneap.)*, 1965, 15, 481.
 JAKOB A. — *Z. Neurol. Psychiat.*, 1915, 27, 290—320.
 KILOH L., NEVIN S. — *Brain*, 1951, 74, 115—143.
 LANDAU W., GITT J. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1951, 66, 346—354.
 MACKAY R., HALL G. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1937, 37, 19—31.
 MAHLOUJJI M. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1963, 26, 511—513.
 SCHWARZ G. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1952, 68, 655—682.
 SUTHERLAND J. — Familial Spastic Paraplegia. În: „Handbook of Clinical Neurology” (ed. P. J. Vinken, G. W. Bruyn), vol. 23, (System Disorders and Atrophies), partea a II-a, North-Holland Publ. Comp., Amsterdam, 1975.

6.9. PARAPLEGIA DISTONICĂ EREDITARĂ CU AMIOTROFII ȘI DEFICIT MENTAL (SINDROMUL GILMAN-HORENSTEIN)

Paraplegia spastică ereditară poate să se asocieze în unele familii cu deficit mental, în altele cu amiotrofii sau cu simptome extrapiramidale.

Gilman și Horenstein au descris pentru prima dată (1964) o formă deosebită de paraplegie spastică asociată cu toate cele 3 tulburări amintite. Autorii au observat într-un interval lung de 20 de ani o familie cu 27 de membri aparținând la 3 generații, dintre care 2 membri cu formă severă, cărora li s-a efectuat și necropsia. Ei găsesc asocierea paraplegiei spastice cu distonii, amiotrofii musculare distale și deficit mental, cărora le corespund leziuni anatomice de tip degenerativ în nucleul caudat, putamen, talamus, nucleul roșu, substanța *nigra*, *locus coeruleus* și neuronii motori periferici, alături de leziunile cordonului lateral și fasciculului *gracilis*, proprii paraplegiei spastice pure tip Strümpell. Gilman și Horenstein denumesc această boală familială „paraplegia distonică cu

amiotrofii" (*familial amyotrophic dystonic paraplegia*), pentru a o diferenția de entitatea clinico-anatomică bine definită de către Strümpell, subliniind asocierea distoniei și a altor semne extrapiramidale cu paraplegia spastică.

Gilman și Romanul (1970), într-un studiu amplu, prezintă aspectul clinic și anatomopatologic al cazurilor observate și publicate pînă în prezent, în care paraplegia spastică familială este asociată cu distonia, anomalii de postură, cu atetoză sau coree sau cu tremurătură și rigiditate extrapiramidală.

Istoric. După prima descriere a bolii ca entitate clinică și anatomică de către Strümpell au apărut unele publicații cu boli familiale în care paraplegia spastică era asociată cu rigiditate, mișcări involuntare, coreice, atetozice, tremurătură de tip parkinsonian.

Lorrain (1898) și Holmes (1905) descriu rigiditate extrapiramidală la cazurile de paraplegie spastică familială.

Se citează cazurile lui Pauly și Bonnet (1897) cu parapareză spastică, ataxie și tremurătură la nivelul extremităților membrelor, la față, cap, laringe și faringe. În 1905, Ballet și Rose semnaleză la 2 frați apariția tremurăturii la mâini și mișcări coreice (citată de Gilman și Romanul, 1970).

Marinescu și colab. (1925) au descris două surori cu paraplegie spastică ereditară cu crize hipertone generalizate, intermitente, atrăgînd atenția asupra asocierii sindromului extrapiramidal hipertonic cu crize oculogire (intervalul în care nu puteau să-și mobilizeze ochii și membrele). În crizele hipertone motilitatea voluntară a ochilor și membrelor, vorbirea și masticția, datorită trismului, nu erau posibile.

Guillain (1933), Jackson (1934), Appel și Van Bogaert prezintă cazuri de paraplegie spastică asociate cu sindroame distonice și deteriorare mentală.

În 1953, Dick și Stevenson publică o familie cu paraplegie spastică familială în care se dezvoltă un sindrom extrapiramidal hiperkinetic cu mișcări coreo-atetoidale, cu contractură și reflexe osteotendinoase exagerate.

Davison (1954) descrie o entitate nouă, pe care o denumește „boală palido-piramidală”, caracterizată prin mișcări involuntare ale capului și membrelor, grimase la față, mișcări atetoidale cu contractură, reflexe osteotendinoase exagerate și semnul Babinski bilateral, iar anatomopatologic: scăderea numărului neuronilor din *pallidum*, nucleul caudat, substanța *nigra*, scăderea pigmentului în *locus coeruleus*, subțierea ansei lenticulare, scăderea numărului neuronilor din cerebel și paloare accentuată a piramidelor bulbare și a fasciculelor piramidale medulare.

Bruyn și Went (1964) descriu o nouă asociere a paraplegiei spastice ereditare cu atetoză și tulburări de vedere, atrofie optică asemănătoare clinic, oftalmologic și genetic cu boala Leber.

Baar și Gabriel (1966) găsesc asocierea paraplegiei spastice familiale cu deficit mental și mișcări atetoidale.

Miyoshi (1969) găsește într-o familie cu paraplegie spastică o formă de atetoză care ducea la tulburări de vorbire prin incoordonarea mișcărilor limbii și a mușchilor feței, asociată cu înăpoiere mentală, iar anatomopatologic, leziuni importante în: nucleul caudat, putamen și zona

reticulară din substanța *nigra* — formă pe care o denumește „necroză holotopistică striatală familială”. Autorul menționează asemănarea cu alte cazuri „nefamiliale”, prezentate de Drăgănescu (1929), Verhaart (1938) și Olszewski (1960), a căror simptomatologie s-a dezvoltat după o boală febrilă.

Woods și Schaumburg (1972) încearcă să separe o nouă entitate clinico-anatomică, pe care o numesc „degenerare nigrospino-dentală cu oftalmoplegie nucleară”, caracterizată prin ataxie, hiperreflectivitate osteotendinoasă, rigiditate extrapiramidală, amiotrofii, tulburări bulbare și oftalmoplegie.

Gilman și Horenstein (1964) descriu o familie cu paraplegie spastică asociată cu tulburări extrapiramidale, amiotrofii distale și deficit mental, prezentînd la 2 din cazuri cu evoluție gravă, examenul anatomopatologic. Autorii, pe baza materialului propriu și a datelor din literatură, consideră că asocierea paraplegiei spastice cu semnele extrapiramidale, în special cu distonia, constituie o entitate clinică și anatomică diferită de forma simplă clinică și anatomică descrisă de Strümpell.

Apariția în unele familii a combinațiilor de paraplegie spastică cu simptome extrapiramidale ca: atetoză, coreea, distonia sau rigiditatea, ridică probleme nosologice speciale care sînt sistematizate pînă în prezent numai pe datele neuroanatomice.

Strümpell și alți autori explicau spasticitatea membrelor inferioare prin leziunile degenerative progresive la nivelul fasciculelor piramidale medulare. Numeroși autori, pornind de la lucrarea lui Tower (1949) (secționarea fasciculelor piramidale medulare la maimuță produce pareză cu hipotonie persistentă), nu mai acceptă această explicație. Se consideră că paraplegia spastică reprezintă o degenerare combinată a fasciculelor piramidale și a fibrelor extrapiramidale descendente, iar la cazurile unde ea prezintă și tulburări de postură sau mișcări involuntare și deficit mental se realizează un sindrom distinct de paraplegie distonică ereditară.

Cazurile studiate de Gilman și Horenstein (1964) aparțin acestui grup distinct de boală eredo-degenerativă cunoscut ca paraplegie distonică ereditară cu amiotrofie și deficit mental.

Celelalte cazuri găsite în literatură pot fi grupate în paraplegii distonice ereditare cu: atetoză, PDE cu ataxie, coree sau tremurătură.

Această încercare de clasificare nu poate satisface totuși deoarece nu include mecanismul neuropatologic sau etiopatogenic al bolii al cazurilor prezentate pînă acum. Multe dintre ele, studiate și anatomic nu dau date satisfăcătoare cu excepția datelor asupra factorilor genetici. Se cunoaște foarte puțin despre patogenia bolii și despre mecanismul intern al procesului degenerativ.

Examen anatomopatologic. *Macroscopic:* emisferele cerebrale prezintă moderată atrofie corticală la nivelul circumvoluțiilor frontale și temporale și o reducere de volum a lobului occipital și parietal. Pe secțiune, nucleul caudat este atrofiat, ceilalți nuclei de la bază mult mai puțin modificați, depigmentare în substanța nigra și locus coeruleus; formațiunile din trunchiul cerebral și cerebel par nemodificate, iar măduva apare mai redusă de volum. *Microscopic:* există modificări difuze în creier, o scădere a numărului neuronilor și glioză compensatorie; celu-

lele rămase au o excesivă acumulare de lipofuscină. În unele locuri se observă și degenerarea fibrelor nervoase.

În cortex, reducerea neuronală și proliferarea astrocitelor este mai accentuată în girusul precentral și în ordine descrescândă în: lobul frontal, parietal, occipital. În substanța albă subcorticală se observă o ușoară glioză, iar comisura albă anterioară apare degenerată. La nivelul nucleilor bazali moderate modificări în nucleul caudat, putamen, pallidum și mai severe în talamus în nucleul ventro-lateral și centro-median și mai puțin în nucleul dorso-median. Nucleul roșu ca și nucleii subtalamiici sînt mai lezați. Se găsesc importante modificări în *substantia nigra*, mai accentuate în zona compactă decît în zona reticulară. Trunchiul cerebral este mai puțin atins, dar există o reacție glială în substanța reticulară, ca și în nucleii mediali, în nucleii vestibulari inferiori, ușoară glioză în nucleii ambigui, hipoglos; moderată glioză în cerebel, nucleii dințați; paloare a piramidelor bulbare, severă degenerare a fasciculelor cortico-spinale anterioare, laterale și în *fasciculus gracilis* și o marcată reducere a numărului neuronilor motori din cornul anterior, mai importantă în regiunea umflăturii cervicale și lombare. Rădăcinile motorii pentru nervii membrelor prezintă degenerarea fibrelor mielinice groase. Aceste modificări sînt evidente în nervii periferici, mai ales distal. Există o moderată reducere a numărului neuronilor din ganglionii rădăcinilor posterioare, unele din ramurile nervilor periferici fiind complet golite de mielină sau axoni. Se pot observa atrofii musculare prin denervare în aproape toți mușchii, procesul fiind mai important în partea distală a membrilor.

Biopsia musculară arată grupuri de fibre musculare cu diametru foarte redus și în aceste fibre foarte subțiri sarcoplasma poate fi detectată.

Pe secțiunea longitudinală a fibrelor musculare foarte subțiri se văd fragmentări în celule ovoide, fiecare conținînd mai mulți nuclei; există mult țesut conjunctiv și arii extinse în care grăsimea înlocuiește celulele musculare.

Boala apare în a doua decadă a vieții și se transmite în mod dominant cu penetranța incompletă.

Simptomatologie. Debutul este situat între 11 și 20 de ani, manifestîndu-se sub forma unor crampe în membre, parapareză spastică, distonie și mai târziu amiotrofii distale la nivelul membrelor. Formele clinice de paraplegie spastică și tulburări extrapiramidale descrise au fost separate în trei grupe, fiind cunoscută paraplegia spastică familială asociată cu: (1) distonie — anomalii de postură; (2) atetoză sau coree; (3) ataxie și tremurătură — extrapiramidală.

Aceste forme nu sînt totdeauna atît de bine diferențiate, existînd în aceeași familie anomalii ce aparțin uneia sau alteia dintre ele.

Boala apare de obicei sub forma tulburărilor de mers caracteristice paraparezei spastice ereditare, cu un anumit grad de deficit mental, care nu are tendința să evolueze. Pe acest fond apar amiotrofii la nivelul membrelor, predominant distal, și manifestări distonice variabile după grupul muscular prins. Afectarea mușchilor inervați de neuronii motori bulbari produce protruzia mandibulei cu ocluzie defectuoasă, precum și postură anormală a limbii. Limba, de volum și contur normale,

prezintă protruzie pe linie mediană și contracții frecvente. Distonia produce tulburare destul de importantă în vorbire sau la sughițat. Extinderea distoniei la membrul superior produce abducție, rotație internă a brațului, cu flexie și pronație a cotului, a antebrățului și mîinii, mai accentuate în mers, cînd curbura lombară se accentuează; spasticitatea și distonia la nivelul membrelor inferioare duc la un mers înclinat care, prin extindere, determină aspectul de „mers de dromader“.

Progresiv simptomatologia se accentuează, se instalează paraplegia spastică în extensie, cu hiperreflectivitate osteotendinoasă și semn Babinski bilateral. Membrele superioare, care au avut cele mai accentuate semne de distonie, devin imobile, fixate în poziții anormale: ușoară retroflexie, rotație internă a umărului, cotul flectat abduct, cu mîna și degetele ușor flectate bilateral. Mișcările pasive declanșează o contracție spastică, reflexe de postură și mișcări distonice și la membrele inferioare.

În formele avansate apar semne pseudobulbare, cu labilitate sau incontinență afectivă și rîs spasmodic, dificultate la înghițire, bolnavul înecîndu-se frecvent cu salivă.

Amiotrofiile apar după instalarea sindromului distonic, au caracter distal simetric, cu aspectul amiotrofiilor neurogene.

Amiotrofiile asociate paraplegiei spastice familiale sînt de intensitate variabilă fie mai reduse interesînd numai membrele inferioare sau în formă severă, atrofii simetrice a mușchilor tuturor membrelor. Foarte rar se poate întîlni un tablou clinic asemănător celui din scleroza laterală amiotrofică (Refsum și Skillicorn, 1954), dar în paraplegia spastică evoluția este mai lentă, iar amiotrofia rămîne redusă.

Amiotrofia mușchilor intervați de nervii bulbari, constantă în scleroza laterală amiotrofică, apare foarte rar în cazurile de paraplegie familială. Substratul anatomic al amiotrofiilor, descrise în familia J. de către Gilman și Horenstein, era determinat de leziunile degenerative progresive ale neuronilor motori din cornul anterior al măduvei.

Există constant asociat un grad de debilitate mintală, care pare să aibă caracter staționar. Deficitul mental nu este asociat cu epilepsia, examenul EEG arată doar activitate *theta* în exces, fără vreo modificare paroxistică. S-au semnalat la unii din membrii familiei J. nistagmus și tulburări sfincteriene de tip incontinență.

Pe acest fond de paraplegie distonică cu amiotrofii pot să apară mișcări involuntare atetoide sau coreiforme, care se accentuează în cursul mișcărilor voluntare. Vorbirea se alterează, devine disartrică, lentă, neclară, apoi neinteligibilă. Ea este agravată de incoordonarea mișcărilor limbii și a mișcărilor feței, care prezintă concomitent o grimasare accentuată. Tulburarea de vorbire este întotdeauna mai accentuată decît dificultatea la înghițire.

În alte cazuri se instalează o contractură puternică care tinde să se accentueze progresiv, ducînd la rigiditate în final, adeseori asociată cu tremurătură de tip parkinsonian, mai accentuată la membrele inferioare. Se găsesc de asemenea mișcări involuntare la nivelul laringelui și a corzilor vocale cu o frecvență de 3 c/s. Ochii pot prezenta nistagmus orizontal și la fundul de ochi paloare papilară temporală.

Componentele distonice și atrofia musculară constituie particularitatea acestei boli eredo-degenerative. În familii cu tulburări posturale

și mișcări involuntare care însoțesc paraplegia spastică, examenul anatomopatologic arată o mare varietate și extindere a leziunilor în sistemul nervos. În cele mai multe cazuri autopsiate se găsesc modificări degenerative în nucleii bazali cu atingere mai mult sau mai puțin intensă a tracturilor cortico-spinale. O parte din modificările anatomice și unele simptome clinice atrag atenția asupra legăturii paraplegiei distonice ereditare și a paraplegiei spastice pure cu eredo-ataxiile.

Pratt (1967) conchide că, relativ la nosologia bolii, până în prezent, nu avem decât clasificarea clinico-anatomică; o clasificare satisfăcătoare o va aduce progresul biochimiei și enzimohistochimiei în scopul elucidării tulburărilor eredo-degenerative ale sistemului nervos.

Diagnosticul se bazează pe elementul familial, paraplegia familială asociată cu anomalii de postură, mișcări involuntare, hipertonie și rigiditate, deficit mental și amiotrofii progresive.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu sindromul Ferguson-Critchley (paraplegie familială, tulburări oculare și extrapiramidale), de care se deosebește prin absența tulburărilor de motilitate a globilor oculari, tulburări extrapiramidale de tip parkinsonian reduse sau lipsa amiotrofiilor.

Pentru a face diagnosticul diferențial cu boala Wilson, cu care se aseamănă ca vîrstă de debut, simptome extrapiramidale și crize distonice, uneori și hiperreflectivitate osteotendinoasă, semnul Babinski bilateral și spasticitate la nivelul membrelor inferioare sînt necesare determinării cantitative ale cuprului, ceruloplasminei, acizilor aminați, teste pentru funcția hepatică și examen oftalmologic care precizează diagnosticul.

În foarte rare cazuri leucodistrofia poate apare ca forma asociată cu paraplegia spastică, formă descrisă de Poser și colab. (1957). Progresiv apar paraplegia spastică, disartria, risul spasmodic, semnele parkinsoniene, demența și convulsiile. Debutul precoce, la 4—5 ani, demenținerea progresivă, convulsiile, natura și topografia leziunilor anatomice, care afectează în principal căile spino-cerebeloase, nucleii cordoanelor posterioare, nucleii bazali, *globus pallidus*, talamusul, nucleul roșu și demielinizare primară a substanței albe emisferice și cerebeloase, a rădăcinilor nervilor rahidieni, cît și a nervilor periferici cu prezența de prelipoid o deosebesc de paraplegia distonică familială.

Diagnosticul diferențial se poate pune uneori cu distonie musculară deformantă Oppenheim sau cu boala Hallevorden-Spatz. Distonia musculară deformantă (*dystonia musculorum deformans*), boală eredo-degenerativă, apare la aceeași vîrstă și se caracterizează prin anomalii de postură și mișcări distonice concomitente, fără semne piramidale, senzitive, psihice sau musculare. Hiperkinezia distonică începe brusc cu tonus crescut într-un grup muscular, care invadează succesiv mușchii din vecinătate ducînd la o activitate de torsionare a musculaturii apendiculare și axiale (gît, trunchi și extremități). Chiar cei cu mișcări distonice continue, rămîn mult timp ambulatori, pînă la afectarea severă a membrelor inferioare.

Boala Hallevorden-Spatz, tot boală eredo-degenerativă ce debutează în copilărie prin tulburări de mers datorită picioarelor diforme și rigidității extrapiramidale care se generalizează, se însoțește de disartrie

progresivă pînă la mutism, deteriorare mentală, uneori și de semne piramidale. Leziunile anatomice la nivelul *pallidum*-ului și al zonei reticulate din substanța *nigra* se caracterizează printr-o acumulare de pigment intracelular și de corpi sferoizi în dendritele și axonii tumefiați, modificări considerate proprii bolii Hallevorden-Spatz pînă în ultimii ani. Diverși autori arată că leziuni anatomice asemănătoare se observă și în encefalopatia saturnină, oxycarbonoasă, manganezică și în postictul nuclear.

Evoluția este lent-progresivă, rigiditatea se accentuează, mersul devine imposibil, bolnavii sînt imobilizați la pat, amiotrofiile avansează și ele, mișcările distonice pot să se combine cu mișcări coreo-atetozice. În stadiul avansat se observă nistagmus și tulburări sfincteriene.

Tratamentul care s-a încercat cu Artane și Akineton, pentru a reduce tremurătura și rigiditatea, a corectat aceste simptome confirmînd suferința sistemului extrapiramidal.

BIBLIOGRAFIE

- BELL J., CARMICHAEL E. A. — On Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia. În: „The Treasury of Human Inheritance“, vol. IV, partea a II-a, Cambridge University Press, 1939.
- BÖÖK J. A. — *Acta genet. (Basel)*, 1953, 4, 1—100 și 345—414.
- BROWN J. W., COLEMAN R. F. — *Bull. Los Angeles neurol. Soc.*, 1966, 31, 21—34.
- DAVISON C. J. — *Neuropath. exp. Neurol.*, 1954, 13, 50—59.
- GARLAND H. G., ASTLEY C. E. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1950, 13, 130—133.
- GILMAN S., HORENSTEIN S. — *Brain*, 1964, 87, 51—66.
- JACKSON A. H. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1934, 31, 1 266—1 270.
- KAHLSTORF A. — *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1937, 159, 774—780.
- KOJEVNIKOFF A. I. — *Rev. neurol.*, 1985, 3, 347.
- LORRAIN M. — *Diss. Pans.*, 1898.
- MARINESCO G., DRAGANESCO S. — *Encéphale*, 1929, 24, 685—699.
- MARINESCO G., DRAGANESCO S., STOICESCO — *Encéphale*, 1925, 20, 645—654.
- NEWMARK L. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1904, 27, 1—23.
- PRATT R. T. V. — *The Genetics of Neurological Disorders*, Oxford University Press, Londra, 1967.
- PENMAN K. W. P. — *Brit. med. J.*, 1960, I, 402.
- REFSUM S., SKILLICORN S. A. — *Neurology (Minneap.)*, 1954, 4, 40—47.
- SCHUT J. W. — *Amer. J. hum. Genet.*, 1951, 3, 93—110.
- STRÜMPPELL A. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1893, 4, 173—183.

6.10. PARAPLEGIA SPASTICĂ CU DEGENERARE CENTRALĂ A RETINEI (SINDROMUL KJELLIN-BARNARD-SCHOLZ)

În 1959, Kjellin semnalează o nouă boală eredo-degenerativă care constă în asocierea paraplegiei spastice cu amiotrofie, oligofrenie și degenerarea centrală a retinei. Boala se transmite în mod autozomal-recesiv, afectînd formațiunile derivate din ectoderm, probabil printr-o singură genă patogenă, care are manifestare pleiotrofică, explicînd apariția simultană a sindromului principal cu modificările retiniene.

Istoric. Asocierea paraplegiei spastice cu degenerarea retiniană este foarte rară; sînt mai bine cunoscute modificările retiniene în cadrul eredo-ataxiilor (Frenkel și Dide, 1913), în mod particular în ataxia spastică Marie-Clauss (1924). Mai puțin întilnită este asocierea degenerării retintene cu oftalmoplegia descrisă pentru prima oară de Barnard și Scholz (1944). Van Bogaert (1952) descrie asocierea ei cu coriorretinita bilaterală, Louis-Bar și Pirot (1945) și Landau-Gitt (1951) descriu într-o familie degenerare maculară cu amiotrofii la nivelul membrelor superioare și inferioare și ataxie spastică.

Degenerarea centrală a retinei asociată cu paraplegie spastică tip Kjellin, a fost semnalată și de Schaffer (1926), care descrie leziuni de coroidită centrală la doi frați cu paraplegie spastică, pe care le considera drept leziuni congenitale (ale retinei).

Sjögren și Larsson (1957) observă asocierea modificărilor retiniene cu paraplegie spastică, oligofrenie și ihtioză. În 1959, Kjellin descrie un nou sindrom în cadrul paraplegiei spastice, cu degenerare centrală a retinei, atrofii musculare distale, întârziere mentală neevolutivă.

Ledic și Van Bogaert (1960) descriu la doi frați o formă asemănătoare sindromului descris de Kjellin, care aveau în plus tulburări de sensibilitate profundă, scăderea acuității auditive și atrofie optică severă. Creșterea pigmentului coroidian în regiunea maculară a fost descrisă și în sindromul Gilman și Horenstein (1964) fără ca bolnavii să fi avut tulburări retiniene clinice.

Simptomatologie. Boala debutează tîrziu, după 25 de ani, cînd apare parapareza spastică ce progresează încet, cu pronunțată spasticitate și scăderea forței musculare distale, care, uneori, este foarte accentuată și arată neuropatia periferică. Mai tîrziu apar amiotrofiile la nivelul mușchilor mici distali ai membrelor, în special la nivelul eminentelelor hipotenare. Degenerarea centrală a retinei apare tîrziu sub forma unor mici focare atrofile cu dispariția pigmentului la nivelul maculei și în jurul ei.

Electroretinograma pune în evidență un pronunțat potențial a și b , indicînd modificări mult mai difuze decît se evidențiază la examenul oftalmoscopic. Acuitatea vizuală este ușor scăzută, nefiind observată însă de bolnav. Cînd leziunile retinei sînt mai accentuate examenul oftalmoscopic și electroretinografic arată modificări severe la bolnavi cu acuitatea vizuală scăzută.

Deficitul de dezvoltare mentală asociat cu paraplegie familială a fost comunicat de mult de Rhein (1916) și Paskind (1933), ulterior de Price, Schwartz și Sjögren (1946). În sindromul Kjellin el apare constant, neavînd caracter evolutiv.

Și aici autorii amintesc de fenomenul „dublu”, citat de Bikerstaff (1950): în aceeași familie, la frați, există o frapantă asemănare a tabloului clinic: expresia feței, vorbirea etc.

Sindromul descris de Barnard și Scholz (1944) — degenerare retiniană și oftalmoplegie, cu sau fără modificări neurologice — este o asociere neobișnuită. Alfano și Berger (1957) au reunit doar 12 cazuri din literatură. Cele 4 cazuri descrise de Barnard și Scholz (tetrapareză asociată cu degenerare retiniană și oftalmoplegie) sufereau și de alte boli ca: sindrom posttiroidectomie, sifilis și microcefalie. Totuși ei preci-

zează că cele 2 semne constante — oftalmoplegia și degenerarea retiniană —, pot constitui un sindrom produs de un factor etiologic comun. Walsh (1947), Alfano și Berger (1957) prezintă cazuri cu degenerare retiniană, oftalmoplegie, dificultate în vorbire, tetraplegie și moderate atrofii palmare. Ei consideră că triada: degenerare retiniană + oftalmoplegie + tetraplegie, cu sau fără alte tulburări neuropsihice, poate fi încadrată în grupul bolilor eredo-degenerative.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe caracterul familial al simptomelor descrise de Kjellin și Barnard-Scholz.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu celelalte afecțiuni eredo-degenerative, paraplegia spastică familială asociată cu retinită pigmentară sau cu eredoataxia spastică care include tulburări vestibulare și de sensibilitate profundă, cu eredoataxia spastică, cu degenerare centrală a retinei și tulburări vestibulare, sindromul Bergstedt (1962), cu transmitere autozomal-dominantă, cu sindromul Wisner, retinita pigmentară transmisă autozomal-recesiv, asociată cu surditate congenitală, deficit mental și ataxie, uneori și cataractă.

Boala are o evoluție foarte lentă, dar duce la tulburări grave de vedere.

Se poate conchide că există o strânsă legătură genetică între paraplegia spastică ereditară și degenerarea retiniană. Printr-un examen oftalmologic foarte atent, detaliat în toate formele de PSE s-ar găsi mai frecvent asocierea cu degenerarea retiniană.

BIBLIOGRAFIE

- ALFANO J. E., BERGER J. P. — *Amer. J. Ophthalm.*, 1957, 43, 231—240.
 BAAR H. S., ASTERIA M. G. — *Amer. J. ment. Defic.*, 1966, 71, 13—18.
 BELL J., CARMICHAEL E. A. — On Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia. Treasury of Human Inheritance, vol. V, partea a III-a, Cambridge University Press, Londra, 1939.
 BERGSTEDT M., JOHANSON S., MÜLLER R. — *Neurology (Minneap.)*, 1962, 12, 124—132.
 BOUDOUQUES J., KHALIL R., VIGOUROUX R. A., PONCET M., BILLE J. — *Acta neurol. belg.*, 1969, 69, 241—248.
 CLAUSS O. — *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.*, 1924, 93, 294—298.
 FRENKEL H., DIDE M. — *Rev. neurol.*, 1913, 25, 729—734.
 GILMAN S., HORENSTEIN S. — *Brain*, 1964, 87, 51—66.
 HARRIS-JONES J. N., NIXON P. G. F. — *J. clin. Endocr.*, 1955, 15, 739—744.
 HIRANO A., KURLAND L. T., SAYRE G. P. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1967, 16, 232—243.
 JOHNSTON A. W., McKUSICK V. A. — *Amer. J. hum. Genet.*, 1962, 14, 83—94.
 KJELLIN K. G. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1959, 1, 133—140.
 LANDAU W. M., GITT J. J. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1951, 66, 346—354.
 LEDIC P., VAN BOGAERT L. — *J. Génét. hum.*, 1960, 9, 140—157.
 MAHLOUJJI M., CHUKE P. — *Johns Hopk. med. J.*, 1968, 123, 142—144.
 SALUS R. — *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1936, 104, 66.
 SCHWARZ G. A., LIU C. N. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1956, 75, 144—162.
 SILVER J. R. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1966 a, 29, 135.
 SJÖGREN T., LARSSON T. — *Acta psychiat. scand.*, 1957, 32, suppl. 113, 1—112.
 SORSBY A. — Genetics in Ophthalmology, Butterworth & Comp., Londra, 1951.
 THOMSON A. F., ALVAREZ F. A. — *J. neurol. Sci.*, 1968, 8, 101—110.
 WALSH F. B. — Clinical Neuro-ophthalmology, Williams & Wilkins Comp., Baltimore, 1947, 1957.

6.11. SINDROMUL SJÖGREN-LARSSON

Sindromul constă în asocierea tetraparezei spastice cu ihtioză congenitală (clasificată histologic în grupul eritrodermiei ihtiforme congenitale) și oligofrenie, care se transmite printr-o singură genă autozomal-recesiv.

Istoric. Sindromul a fost descris pentru prima dată de Sjögren și Larsson, în 1957, fiind întâlnit destul de frecvent la populația din nordul Suediei. Studiul demografic, anamnestice, genetic și modul de distribuție geografică a sindromului au dus la concluzia că gena patogenă unică, care a suferit o mutație heterozigotă, a fost modificată în urmă cu 600 de ani.

Tablouri clinice aproape identice au fost prezentate de Pardo, Castello, Faz (1932), Richards (1957), Yakovlev (1958), Sebrachter (1961), Zoleski (1962), Hariga (1965), Pitt (1967), Sylvester (1969), Goor (1978), ceea ce arată o răspândire a bolii în lumea întreagă.

Cauza bolii, mecanismul patogenetic, nu a fost identificată pînă în prezent. Witcop și Henry (1963) găsesc o importantă creștere a cantității de acizi aminați în urină, în special a histidinei. Lucrările recente vin să infirme constatarea lui Hoft (1967), care sugera o tulburare în metabolismul lipidic, cu acumulare de trigliceride. Nu s-au găsit anomalii în metabolismul hidraților de carbon.

BIBLIOGRAFIE

SJÖGREN T. — *Acta genet. (Basel)*, 1956, 6, 80.

SJÖGREN T., LARSSON T. — *Acta psychiat. scand.*, 1957, suppl., 113, 32.

WILLIAMS R. D. B., LING TANG I. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1960, 100, 924.

6.12. ATROFIILE CEREBELOASE EREDITARE

În cadrul bolilor eredo-degenerative spino-cerebeloase grupul atrofiilor cerebeloase după Greenfield cuprinde: forma spino-cerebeloasă, atrofia olivo-ponto-cerebeloasă — ataxia cerebeloasă tip Menzel — și formele predominant cerebeloase reprezentate prin: atrofia cerebelo-olivară sau ataxia cerebeloasă tip Holmes, atrofia cerebelo-olivară forma subacută tip Akelaitis, atrofia cerebeloasă tardivă Marie, Foix, Alajouanine, atrofia olivo-ponto-cerebeloasă Dejerine, André-Thomas, atrofia dentato-rubrală sau dissinergia cerebeloasă mioclonică Ramsay Hunt.

În ultima perioadă, acestei clasificări, după criterii anatomice, i se adaugă un alt grup cunoscut sub denumirea de (a) tipuri variate de atrofie cerebeloasă cu caracter familial sau sporadic, care după unii autori ar fi variante ale atrofiei palido-luysial-dentato-rubrice, precum și (b) degenerarea spino-pontină Boller-Segarra și (c) degenerescența sistematizată optico-cohleio-dentată Zeman.

Greenfield clasifică cazurile de atrofie ponto-cerebeloasă în două grupuri:

A. Tipul spino-cerebelos mixt — de obicei ereditar, cu leziuni în măduvă și în sistemul olivo-ponto-cerebelos, al cărui prototip l-ar constitui familia descrisă de Menzel (1891).

B. Tipul mai pur de atrofie olivo-ponto-cerebeloasă, fără leziuni semnificative în măduvă, de obicei neereditar, care are ca prototip varietatea descrisă de Dejerine și André-Thomas (1900).

S-a considerat de atunci că tipul Menzel ar fi ereditar, iar celălalt sporadic. Multe din cazurile publicate nu au verificarea anatomică sau le lipsește elementul familial și destul de des, cazurile observate, au în plus o simptomatologie neobișnuită.

Această diviziune nu este acceptată de toți autorii. Totuși, în lucrările lui Critchley și Greenfield (1948) sînt prezentate împreună amîndouă variantele atrofiei olivo-ponto-cerebeloase.

6.12.1. ATROFIA CEREBELO-OLIVARĂ (TIP HOLMES)

Boală eredo-degenerativă progresivă care afectează cortexul cerebelos, cu degenerare retrogradă a olivelor bulbare și ale căilor cerebeloase eferente, care clinic, prezintă o simptomatologie pur cerebeloasă și evoluție foarte lentă. Transmiterea genetică are caracter autosomal dominant (Pratt, 1967).

Istoric. În 1907 Holmes descrie o familie cu 8 frați, dintre care trei băieți și o fată au prezentat ataxie la 38, 36, 35 și 35 de ani, cu simptome cerebeloase bilateral, mișcări nistagmoide ale globilor oculari, care au evoluat foarte lent. La unul din frați, care a atins vîrsta de 70 de ani, examenul anatomopatologic a pus în evidență leziuni degenerative în cortexul jumătății superioare a cerebelului, cu precădere în vermis și la nivelul olivelor bulbare, în partea corespunzătoare zonei degenerate din cortexul cerebelos.

Holmes considera aceste modificări ca leziuni primare în cortexul cerebelos, cu degenerare secundară, retrogradă, transsinaptică a neuronilor olivari. Din punct de vedere funcțional, autorul aprecia că nucleii intracerebeloși constituie relee între părțile aferente și cele eferente ale cerebelului, și nu cortexul cerebelos, care, în fapt, reprezintă cel mai înalt nivel ierarhic al cerebelului și deci limita de separare dintre părțile aferente și eferente ale organului.

Astăzi în mod obișnuit atrofia cerebelo-olivară este considerată ca suferință a căilor eferente ale cerebelului. Există puține publicații clinico-anatomice asemănătoare prototipului Holmes, astfel: cîteva familii descrise de Mathieu (1929), Bielschowski (1934), Thorpe (1935), Akelaitis (1938), Greenfield (1942), van Bogaert (1947) și în ultima perioadă de Mijoshi (1961), Carter și Sukavajana (1956). În cazurile descrise de Kato (1970) atrofia cerebelo-olivară era asociată cu demența, iar transmiterea genetică avea caracter recesiv, legată de sex.

Concepția lui Holmes referitoare la atrofia cerebelo-olivară, acceptată încă, este degenerarea neuronilor cortexului cerebelului și cu tirzie degenerare retrogradă transsinaptică a axonilor și neuronilor olivelor bulbare, existînd și posibilitatea ca degenerarea celulelor Purkinje din

cortex să cuprindă anterograd nucleul dințat (sau alți nuclei intrinseci ai cerebelului) și axonii aferenți din pedunculul cerebelos superior. S-a descris și altă atrofie cerebeloasă primară în care modificările morfologice încep la capătul terminal al axonilor și de acolo înaintază înapoi spre celule, spre neuronii bolnavi. Este greu de crezut ca tulburarea primară din stratul molecular să înceapă în porțiunea terminală a axonului, deoarece procesul patologic cel mai frecvent apare în corpul celular în lizozomi în special, care, modificați, devin deficitari enzimobiochimic și nu mai pot menține integritatea celulei. Factorul genetic este responsabil de aceste modificări, dar substratul său biochimic nu a fost precizat încă. Rămâne ca biologia moleculară modernă să-l descopere, pentru a da criteriul obiectiv de clasificare.

Examen anatomopatologic. Leziunea principală este situată în cortexul cerebelului, care, în primul stadiu, rămâne numai la acest nivel, fără modificarea neuronilor și axonilor olivelor bulbare. La nivelul olivelor bulbare există posibilitatea ca numai axonii să fie lezați, iar corpul celular să rămână structural intact.

Macroscopic, se observă o reducere de volum la nivelul cerebelului, mai accentuată a foliilor feței superioare, în special a vermisului, mai mult a paleocerebelului decât a neocerebelului (învers decât în atrofia olivo-ponto-cerebeloasă).

Olivele bulbare sînt puțin vizibile; în rest trunchiul cerebral, măduva nu par modificate.

Microscopic, în cortexul cerebelului numărul celulelor Purkinje este foarte scăzut, sînt difuze sau circumscrise; neuronii rămași prezintă semne evidente de degenerare (cromatoliză, vacuolizare). Stratul granular este și el mai redus, cu marcată proliferare astrocitară (astrocite Bergmann). Mai rar s-a semnalat glioză fibrilară în substanța albă a cerebelului sau la nivelul nucleului dințat, fără pierdere neuronală, și atrofia pedunculului cerebelos superior (Mathieu, Bertrand, 1929). În mod obișnuit, pedunculii cerebeloși superior și mijlociu nu sînt afectați. La nivelul bulbului există o marcată degenerare a olivei inferioare și a olivelor accesorii. Reducerea neuronală cuprinde fața dorsală, neuronii din jumătatea medială și ventrală fiind păstrați. Capătul caudal al olivei accesorii mediale este păstrat în contrast cu porțiunea ei rostrală, care este foarte lezată. În părțile afectate se observă o importantă degenerare, cu scăderea fibrelor hilare și capsulare ale fasciculului olivo-cerebelos, micșorarea diametrului pedunculului cerebelos inferior, care prezintă un accentuat grad de demielinizare.

Stewart și Holmes (1908) au precizat că zona atrofiată din cortexul olivei corespunde porțiunii din care pleacă fibrele olivo-cerebeloase către fața superioară a cerebelului — porțiune atrofiată primitiv.

Nucleii punții, ca și celelalte formații ale trunchiului cerebral nu sînt modificați, aspect ce conturează anatomic această varietate de atrofie cerebeloasă.

La nivelul emisferelor cerebrale s-au descris modificări neurofibrilare reduse în cortexul frontal și temporal, dar nu de aspectul plăcilor senile. Cromatoliza observată la nivelul celulelor motorii Betz (Thorpe, 1935) a fost considerată incidentală. Ocazional s-au observat cromato-

liză ușoară în celulele coloanei Clarke și degenerare slabă a fasciculelor spinale posterioare.

Simptomatologie. Boala apare în a IV-a decadă a vieții sau mai târziu, cu frecvență egală la ambele sexe. Semnele cerebeloase caracteristice apar obișnuit sub forma tulburărilor de mers. În mod lent, progresiv, ataxia se accentuează, mersul este nesigur, cu căderi frecvente; mai târziu, membrele superioare devin ataxice; bolnavul prezintă marcată hipotonie, tremurătură intențională și disgrafie. Disartria este constantă; progresiv vorbirea are caracter cerebelos sau pseudobulbar, când devine ininteligibilă. Tremurătura capului sub formă de oscilații antero-posterioare, ca și nistagmusul (inconstant) survin mai târziu, în faza avansată a bolii.

Fără să fie un simptom propriu bolii, s-au descris într-o familie cu ataxie cerebeloasă tulburări de motilitate oculară, cu diplopie (Richter, 1940), și o varietate de atrofie spino-cerebeloasă familială cu mișcări lente ale globilor oculari (Wadia și Swami, 1971). Destul de des se observă demență în stadiul foarte avansat al bolii (stadiu în care poate exista în mod fiziologic un declin intelectual). În cazurile prezentate

de Akelaitis cu evoluție subacută, demența a apărut la toți membrii de familie afectați. Tulburările sfinctereiene, mai ales vezicale, apar, de asemenea, în faza tardivă. Alte semne descrise, mai puțin comune, au fost hiperreflectivitate osteotendinoasă, parkinsonism și hipogonadism. Nu s-au întâlnit modificări ale sensibilității sau anomalii scheletice în cazurile familiei descrise de Holmes.

Examen paraclinic. Datele din literatură, luând și publicațiile mai vechi, arată că determinările din sânge și LCR ca și examenul radiologic simplu nu sînt modificate semnificativ.

Examenul EEG poate pune în evidență un traseu lent cu unde teta în exces și activitate delta în variatele forme de atrofii cerebeloase diagnosticate clinic (Liversedge și Emery, 1961).

Examenul pneumoencefalografic în atrofia cerebeloasă corticală arată o marcată atrofie corticală a emisferelor cerebeloase și o lărgire



Fig. 224 — Atrfia cerebelo-olivară. Pneumoencefalografie fracționată: marcată atrofie cerebeloasă cu ventriculul IV normal.

a șanțului vermian ce reflectă afectarea importantă a paleocerebelului, în timp ce ventriculul IV este normal (fig. 224) aspect invers ca în atrofia olivo-ponto-cerebeloasă, unde ventriculul IV și cisterna prepontină sînt mărite fără lărgirea șanțului vermian (Le May și Abramovicz, 1965).

Diagnosticul se bazează pe caracterul familial al ataxiei cerebeloase, debutul în decada a IV-a a vieții sau mai târziu, evoluția lent-progresivă, modificările EEG și pneumoencefalografice caracteristice.

Diagnosticul diferențial se face cu celelalte atrofii spino-cerebeloase și cerebeloase, în primul rând cu atrofia olivo-ponto-cerebeloasă tip Menzel. Clinic, este aproape imposibil de făcut; numai examenul anatomopatologic poate să le diferențieze. Dezvoltarea unor semne extrapiramidale în evoluția atrofiei olivo-ponto-cerebeloase, uneori și a celor piramidale și de neuron motor periferic, ar avea valoare pentru diagnosticul diferențial, dar ele nu sînt criterii sigure.

Atrofia cerebeloasă corticală descrisă de Marie, Foix și Alajouanine (1922), care afectează cortexul arhi- și paleocerebelos cu atrofia olivelor bulbare, are aspect anatomic identic cu atrofia cerebelo-olivară tip Holmes. După Greenfield (1954), comparativ, ele sînt similare, cu excepția caracterului sporadic al acestei forme de atrofie cerebeloasă.

Evoluția bolii este foarte lentă, cu perioade de peste 20 de ani de la debut pînă la deces.

Akelaitis (1938) descrie o familie cu trei membri bolnavi, la care evoluția a avut un caracter subacut (2 ani).

Tratament etiologic nu există. Se aplică atît timp cît este posibil tratament simptomatic, fizioterapie și reeducarea vorbirii.

Atrofia cerebelo-olivară pură este contestată de unii, datorită puținelor cazuri studiate clinic și anatomopatologic sau publicate în literatură. Alți autori au considerat-o ca pre-stadiu al atrofiei olivo-ponto-cerebeloase (Baker, 1924; Hassin și Harris, 1936). Critchley și Greenfield (1948) se opun acestui punct de vedere, arătînd că nu s-a întîlnit asocierea acestor două forme în cadrul aceleiași familii, fiind greu de conceput ca o singură genă patogenă să producă două tipuri distincte de boală din punct de vedere genetic.

6.12.2. ATROFIA OLIVO-PONTO-CEREBELOASĂ (TIP MENZEL)

Atrofia olivo-ponto-cerebeloasă, forma ereditară, este cunoscută sub eponimul Menzel. Ea este caracterizată anatomic printr-o degenerare progresivă a sistemului olivo-ponto-cerebelos, cu posibilitatea interesării măduvei, nucleilor bazali și mezencefalului, iar clinic, prin disfuncție cerebeloasă progresivă, la care târziu, în evoluție, se adaugă semne extrapiramidale, mișcări involuntare spasmodice, distonice.

Istoric. În 1891 Menzel descrie un caz la care dificultățile de mers și scris au apărut la 17 ani, completîndu-se progresiv cu tulburări de vorbire, vorbire explozivă și ataxia membrelor și care, la 40 de ani, nu și-a mai putut continua activitatea, iar la 46 de ani a decedat. În ultima perioadă a vieții au apărut: torticolis, mișcări coreice, spasm facial, vorbire ininteligibilă. Examenul anatomopatologic a relevat atrofia cerebelului, a nucleilor punții, olivelor, precum și leziuni degenerative în măduvă la nivelul fasciculelor posterioare spino-cerebeloase, precum și al fasciculelor piramidale încrucișate. Mama, trei frați și un copil al acestui bolnav au suferit de ataxie cerebeloasă.

De atunci numeroase lucrări grupate de Greenfield în monografia sa (1954), precum și ale lui Schut și Haymaker (1951), Adams (1961), Kraus-Ruppert (1964), Königsmark și Lipton (1964) și Eadie (1973) au contribuit la conturarea concluziilor asupra acestei boli degenerative.

Boala se transmite autozomal-dominant sau dominant cu penetranță incompletă (Pratt, 1967). Din punct de vedere etiologic, se consideră o degenerare ereditară care afectează primar neuronii derivați din lanțul de celule embrionare Essick (1907), respectiv neuronii pontini, olivari sau ai nucleilor arcuați, proces care, printr-o atrofie transsinaptică, poate să se extindă și la alte regiuni ale sistemului nervos, mai ales la măduvă, ganglionii bazali și mezencefal. Mecanismul molecular prin care o genă patogenă activează, după mulți ani, afectând un sistem neuronal oarecare, este necunoscut. Faptul că sînt afectați neuronii ce provin embriologic din lanțurile celulare Essick, cu o contribuție similară cantitativă și calitativă, conferă acestora anumite particularități biochimice celulare, care sub influența unui factor genetic pot fi alterate mai ușor.

Procesul degenerativ apare în nucleii pontini și cuprinde neuronii cortexului cerebelos prin procesul de degenerare transsinaptică — mecanism de asemenea necunoscut. În cazul atrofiei olivo-ponto-cerebeloase posibilitatea de degenerare neuronală antero- cît și retrogradă, pentru că interesează nucleii bazali și măduva, nu este elucidată.

În cazul atrofiilor olivo-ponto-cerebeloase sporadice se caută o altă explicație pentru degenerarea primară a mielinei sau a axonilor. Modificările moleculare constatate arată că procesul degenerativ este intracelular, unde sinteza anormală a acidului dezoxiribonucleic ar produce tulburări grave de sinteză a moleculelor proteice care intră în constituția enzimelor celulare.

Kraus-Ruppert (1964) susține posibilitatea ca eredo-ataxiile să fie produse de un deficit enzimatic oxidativ, determinat genetic.

În ultimii ani unele boli considerate anterior degenerative s-au dovedit a fi de natură infecțioasă produse de virusuri lente, astfel boala Creutzfeld-Iakob, panencefalita sclerozantă subacută, boala Kuru, virusuri care ar altera sinteza acizilor nucleici în neuroni. Această deficiență observată și în formele sporadice de atrofie olivo-ponto-cerebeloasă sugerează posibilitatea unei astfel de îmbolnăviri.

Examen anatomo-patologic. Macroscopic, se observă o atrofie tipică a cerebelului, a feței anterioare a punții și a protuberanțelor olivelor bulbare. Afectarea importantă a neocerebelului se traduce prin atrofia foarte pronunțată a emisferelor cerebeloase, în contrast cu paleocerebelul (lobul anterior și vermisul), de obicei nemodificat, dar care nu rămîne întotdeauna intact. Măduva apare redusă de volum.

Microscopic, în cortexul cerebelului se constată dispariția celulelor Purkinje, de obicei în mod difuz, mai rar circumscris, sau o rarefacție neregulată. Celulele rămase au semne de degenerare; celulele „în paneraș” apar goale și numărul neuronilor din stratul granular este mult redus. Există mici semne de glioză fibrilară în cortex, cu creșterea stratului de astrocite tip Bergmann. În substanța albă se găsește o reducere a fibrelor nervoase cu un grad pronunțat de demielinizare și glioză fibrilară și celulară care poate atinge puțin și vermisul.

Nucleii cerebelului obișnuit nu sînt modificați, uneori nucleul dințat poate fi afectat, situație în care apar modificări la nivelul pedunculului cerebelos superior (Rosenhagen, 1948).

În mod constant pedunculii cerebeloși mijlocii și inferiori sînt atrofiați, procesul de demielinizare avînd intensitate variabilă.

La nivelul trunchiului cerebral se observă lipsa parțială a neuronilor din nucleii pontini; neuronii restanți au și ei modificări degenerative, o glioză fibrilară și celulară a neuropilului; caracteristică este o intensă demielinizare a fibrelor transverse ce se extinde și la pedunculii cerebeloși mijlocii și păstrarea intactă a fibrelor longitudinale.

Excepțional atingerea cerebeloasă este pură.

În bulb olivele sînt atrofiate cu pierdere neuronală accentuată și glioză, concomitent cu reducerea și demielinizarea fibrelor olivo-cerebeloase, ce se continuă în pedunculul cerebelos inferior. Același aspect și la nivelul neuronilor nucleilor arcuați și a fibrelor arcuate interne și externe. Menzel semnală reducere neuronală în nucleul nervului hipoglos și al nucleului ambiguu. Adams și Ley (1947) au găsit modificări asemănătoare și în nucleii altor nervi cranieni și leziuni de tip atrofie corticală cerebeloasă tardivă.

În măduvă sînt lezate fasciculele ascendente, posterioare și spino-cerebeloase; corelat cu acestea, și neuronii coloanei Clarke — modificări demonstrate în cazul prezentat de către Menzel, dar inconstante, fără a mai fi semnalate în cazurile publicate ulterior (Finkler, 1912; Winkler, 1923; Schut-Haymaker, 1951). Se mai observă ușoară reducere a neuronilor motori din cornul anterior și a fibrelor fasciculelor corticospinale. Pentru aceste forme Welte (1939) a propus denumirea de *eredodegenerescență spino-ponto-cerebeloasă*.

S-au găsit modificări degenerative și în substanța neagră, nucleul roșu și nucleul subtalamic; în mai mică măsură în talamus, în striat și *palidum*. S-au semnalat leziuni și în cortexul motor frontal.

Simptomatologie. Boala apare între 20 și 30 de ani (Schut-Haymaker, 1951), în proporție egală la femei și bărbați. Evoluția este lentă, variînd între 15 și 20 de ani. Primele semne de boală sînt tulburările de mers, instabilitatea pînă la incapacitatea de a merge, mersul cu baza lărgită și dezechilibrare la întoarcere. Mult timp tabloul clinic este dominat de hipotonie, descompunerea mișcărilor, tremurătură intenționată, disartrie, cu voce scandată de tip cerebelos. Mai tîrziu apar semne extrapiramidale, care pot fi prezente și de la început. Vorbirea ia un caracter șuierat, cu opriri și efort, este puternică la început, devine apoi stinsă, ininteligibilă. Apar tulburări de deglutiție, variate mișcări involuntare de la tremurătura capului, torticolis, mișcări atetoide pînă la hemibalism și contracții clonice ale umărului și antebrățului.

Eadie, într-un caz diagnosticat clinic, descrie asocierea unui spasm de torsiune la membrele superioare. Rigiditatea parkinsoniană, bradikinezia, tremurătura de repaus cu reflex de postură apar mai tîrziu, dar în unele familii mișcările involuntare au apărut chiar în stadiul inițial al bolii (Königsmark și Weiner, 1970).

Sînt descrise semne piramidale, amiotrofii neurogene și pareze motorii ale ultimilor nervi cranieni, paralizii faciale, fasciculații în limbă.

Nistagmusul de obicei lipsește. Tulburări ale motilității oculare externe apar în puține cazuri și foarte rar și a celei intrinsece (cu reducerea reflexului fotomotor). În familia descrisă de Schat (1950) s-a găsit atrofie optică, deși scăderea acuității vizuale nu constituie un simptom propriu acestei boli eredo-degenerative.

Tulburările sfinteriene urinare apar inconstant în faza avansată a bolii, ca și diminuarea sensibilității profunde și a reflexelor osteotendinoase, pe când tulburările mentale, pînă la demență, apar constant uneori din primii ani de boală.

Nu au fost semnalate alte tulburări extraneurale întîlnite în bolile degenerative spino-cerebeloase ca: deformări ale coloanei vertebrale, *pes cavus*, tulburări electrocardiografice.

Examene paraclinice. Datele din literatură referitor la probele de laborator, biochimice, radiologice simple și electrografice nu au nimic particular pentru această boală; ele sînt utile pentru a exclude alte boli. Modificări ale LCR, în sensul unei ușoare hiperalbuminorahii, și pleiocitoza cu limfocite au fost comunicate în două cazuri (Aring, 1940).

Traseele EEG sînt modificate la bolnavii cu demență, anomaliile avînd caracterul suferinței cerebrale difuze; uneori apare un ritm dominant cu unde lente în exces, difuz sau focalizat, aspect întîlnit în atrofiile cerebeloase (Liversedge și Emery, 1961).

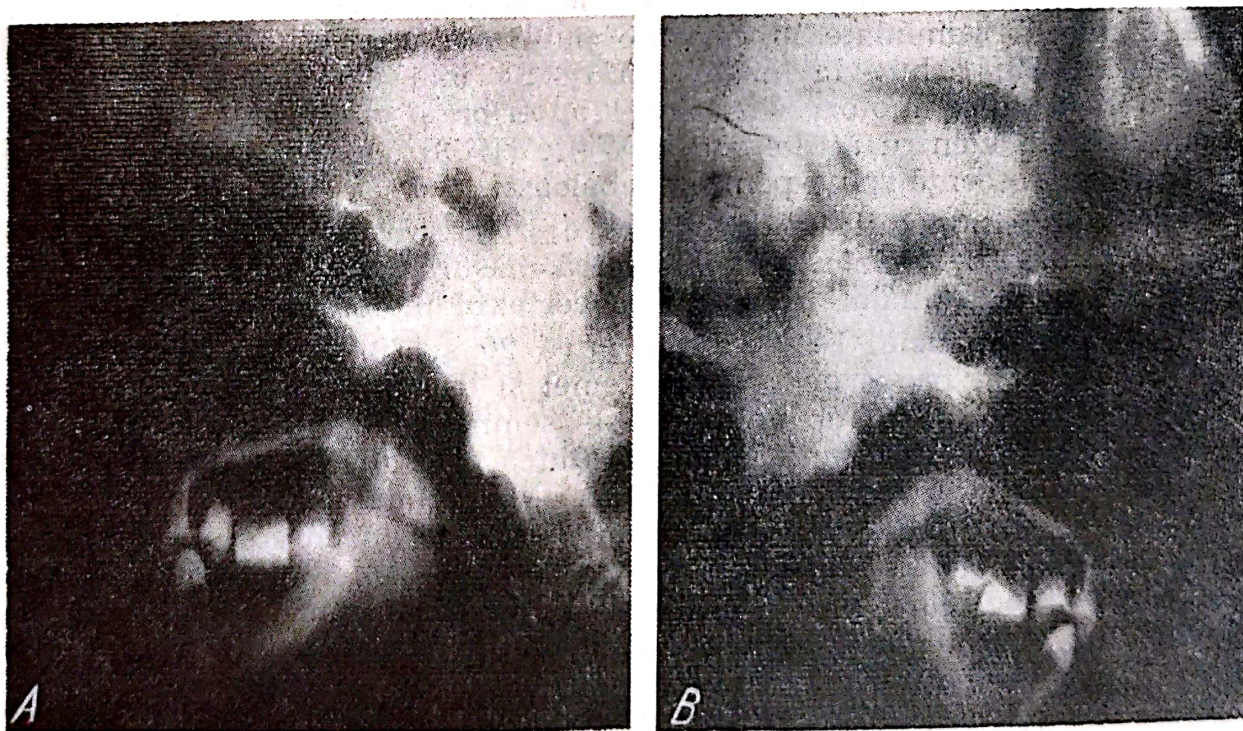


Fig. 225 — Atrofie olivo-ponto-cerebeloasă. Pneumoencefalografie fracționată: cisterna prepontină și ventriculul IV apar mărite:

A, B — imagini succesive.

Examenul pneumoencefalografic pune în evidență anomaliile proprii acestei boli. Se observă o dilatare a ventriculului IV și a cisternei pre-pontine, fără sau cu foarte ușoară lărgire a șanțului vermian (Le May și Abramowicz, 1965) (fig. 225 A, B).

Diagnosticul se bazează pe elementul familial, evoluția lentă a sindromului cerebelos, asocierea simptomelor extrapiramidale și de deficit mental.

Cînd ultimele simptome lipsesc **diagnosticul diferențial** trebuie făcut cu celalalte forme de ataxie cerebeloasă ereditară. Ataxia cerebeloasă tip Holmes diferă prin caracterul particular al modificărilor pneumoencefalografice.

În prima perioadă a bolii, diagnosticul diferențial se face cu degenerarea spino-pontină descrisă de Boller și Segarra (1969) — boală ereditară cu transmitere dominantă, destul de asemănătoare clinic; sindromului cerebelos i se asociază, tîrziu, spasticitate, tulburări de motilitate oculară și atrofii musculare, dar anatomic leziunile degenerative au topografie diferită.

În lipsa elementului familial, diagnosticul diferențial se va face cu impresiunea bazilară, hidrocefalia internă progresivă, scleroza multiplă, intoxicația cronică cu hidantoină, care pot imita simptomatologia atrofiei olivo-ponto-cerebeloase. Boala are evoluție lentă, apreciindu-se ca vîrstă medie de supraviețuire 12 ani.

Nici un tratament nu este posibil, atît timp cît nu este cunoscut mecanismul intim molecular prin care acționează factorul genetic.

6.12.3. ATROFIA OLIVO-PONTO-CEREBELOASĂ (TIP DEJERINE-THOMAS)

În 1900 Dejerine și Thomas descriu clinic și anatomic o altă boală degenerativă a cerebelului, caracterizată anatomic prin atrofia simetrică a cortexului, a olivelor bulbare și substanței cenușii pontine, cu degenerarea completă a pedunculului cerebelos mijlociu și atrofia parțială a corpurilor restiformi, cu păstrarea relativ intactă a nucleilor cenușii centrali. Clinic este mai puțin caracteristică, manifestîndu-se prin sindromul cerebelos comun tuturor atrofiilor cerebeloase. Autorii afirmă că boala nu este „nici ereditară, nici familială, nici congenitală” și au numit-o „atrofie olivo-ponto-cerebeloasă”, grupînd-o în categoria atrofiilor neuronale primare.

Istoric. Tablouri neurologice de aspectul atrofiei olivo-ponto-cerebeloase au fost prezentate și înainte de sfîrșitul secolului XIX de către Pierret (1872), Schultze (1887), Thomas (1897) (citați de Dejerine).

În 1900 Dejerine și Thomas descriu caracterele clinice și anatomice ale acestei particulare forme de alterare progresivă a funcției cerebelului, pe care au considerat-o ca boală degenerativă spino-cerebeloasă. Ulterior au mai apărut studii extinse pe multe cazuri din mai multe familii (Rosenhagen, 1943; Critchley și Greenfield, 1954; Veron, 1968).

În prezent se utilizează clasificarea dată de Greenfield bazată pe criterii anatomopatologice după care atrofia pontocerebeloasă tip Dejerine-Thomas aparține grupului mai pur de atrofie cerebeloasă fără modificări semnificative la nivelul măduvei și obișnuit neereditară.

Această clasificare sugerează opinia că atrofiile olivo-ponto-cerebeloase, atît tipul Menzel, cît și tipul Dejerine-Thomas, pot să fie sporadice sau ereditare, opinie care contravine precizării autorilor că „boala nu

este ereditară, nici familială". Urmind clasificarea lui Greenfield atrofiile cerebello-olivare se pot grupa în: (1) atrofii ereditare (tip Holmes) și (2) sporadice (tip Marie-Foix-Alajouanine, 1922). Mai recent Veron (1968) în teza sa ajunge la concluzia că în unele cazuri sporadice, identice din punct de vedere clinic și anatomic cu cele familiale, există probabil un același determinism genetic.

Atrofia olivo-ponto-cerebeloasă tip Dejerine-Thomas este considerată ca o degenerare sistemică a neuronilor care trimit axoni la neocerebel, cu degenerare transsinaptică a neuronilor cortexului cerebelului. Se consideră că neuronii afectați mor începînd de la capătul distal al axonului, iar demielinizarea ce apare este secundară morții axonului. Totuși în substanța albă a cerebelului afectat, cilindraxonii sînt mai bine conservați decît teaca de mielină, ceea ce presupune că degenerarea mielinei ar fi primară. După aceasta observație procesul primar al atrofiei olivo-ponto-cerebeloase trebuie căutat în fibra mielinică. Într-un anumit moment al evoluției, cînd sînt alterate fibrele înseși, mielina proprie din pedunculii cerebeloși, mijlocii și inferiori, nu poate fi observată nici o modificare morfologică în neuronii de origine a fibrelor olivo-cerebeloase și ponto-cerebeloase. Așa cum au arătat van Bogaert și Bertrand (1929) ar fi vorba de o atrofie olivo-pontină frecvent, dar nu obligatorie, cu extinderea procesului transsinaptic la cortexul cerebelului pe care Welte (1938) și Rosenhagen (1943) au denumit-o drept „atrofie ponto-olivară”.

Conceptul că atrofia olivo-ponto-cerebeloasă este o tulburare a celulelor derivate din benzile celulare descrise de Essik (chiar cortexul cerebelului ar deriva din regiunea nucleului dorsal al nervului al VIII-lea și ar degenera împreună cu celulele derivate din benzile Essik) nu este prea temeinică; ea nu poate explica extinderea procesului patologic dincolo de neocerebel, la paleocerebel, cît și la celelalte formațiuni — măduvă, ganglioni bazali și mezencefal —, întîlnită în unele atrofii olivo-ponto-cerebeloase. Nu se cunoaște cauza modificărilor calitative și cantitative la nivelul neuronilor, sinapselor, nici sensibilitatea lor particulară la noxe. Aspectul leziunilor este similar în cele două tipuri de atrofie olivo-ponto-cerebeloasă, dar nu este obligatoriu să aibă aceeași cauză. În cazurile sporadice atrofia olivo-ponto-cerebeloasă poate fi produsă de factori nocivi diferiți; astfel infecția cu virus lînt poate duce la tulburări grave de metabolism celular, generînd boli neurologice grave ce interesează difuz sau selectiv anumite sisteme neuronale.

Examen anatomopatologic. *Macroscopic*, în cazul tipic, cerebelul este atrofiat, mai mult emisferele decît vermisul și fața superioară a acestuia, jumătatea ventrală a punții este micșorată, iar olivele proemină mai puțin decît normal.

Microscopic, se constată o foarte accentuată reducere a numărului neuronilor nucleilor pontini, celulele rămase au modificări degenerative marcate, neuropilul prezintă glioză celulară și fibrilară, fibrele transverse sînt foarte mult reduse, pe cînd axonii longitudinali și teaca de mielină sînt păstrate, tegumentul pontin rămînd intact. Olivele bulbare au pierdere neuronală severă și creștere importantă a celulelor gliale; fibrele olivo-bulbare în bulb și pedunculii cerebeloși inferiori apar demielinizați și cu glioză în structura lor. Nu au fost descrise modificări ale neuronilor nucleilor arcuați. În cerebel, leziunile apar mai tîrziu; procesul atrofic în-

cepe terminal în axonii fibrelor olivo-ponto-cerebeloase și se propagă transsinaptic la cortex, neocerebelul fiind cel mai afectat. Se constată o pierdere a celulelor Purkinje cu caracter difuz; ele apar goale, alături de o glioză fibrilară în cortex și proliferarea stratului astrocitar (Bergmann). Substanța albă a emisferelor cerebeloase prezintă o severă demielinizare cu multe celule gliale și fibre. Integritatea relativă a axonilor celulelor Purkinje apare la nivelul mantalei nucleului, distingându-se o oarecare păstrare a cilindrachșilor la acest nivel. Demielinizarea se extinde înapoi în pedunculii cerebeloși mijlocii și inferiori. Se descriu în această formă de atrofie olivo-ponto-cerebeloasă, destul de frecvent, leziuni degenerative și în nucleii bazali, în talamus și mezencefal, mai ales în *substantia nigra* sau nucleul roșu.

Cortexul emisferelor cerebrale poate fi lezat uneori în grad ușor, mai ales neocortexul din regiunea prefrontală și temporală. Se observă o degenerare laminară în straturile III, IV și V, la nivelul ariei de urgență a fibrelor cortico-pontine.

Simptomatologia este foarte asemănătoare cu cea a atrofiei olivo-ponto-cerebeloase ereditare. Debutul bolii, în jurul vârstei de 35—40 de ani, prin instabilitate în mers și disartrie. Uneori primul simptom poate fi numai o fatigabilitate și ușoară dificultate la mers, cu dezechilibrare evidentă mai ales la întoarcere.

În stadiul incipient al bolii nu există tulburări de echilibru, proba Romberg fiind negativă; totuși bolnavul are tendința de a-și lărgi baza de susținere în ortostatism. O împingere chiar ușoară (anterioară sau posterioară) poate să-l dezechilibreze (manevra Garcin). Progresiv, mersul devine ezitant, cu brațele în abducție, ataxia instalându-se mai târziu, când apar incoordonarea și instabilitatea în ortostatism, tulburare care nu se accentuează când bolnavul ține ochii închiși. Sînt afectate și membrele superioare apărînd dificultate la scris, dișmetrie, disdiadocokinezie, ataxie. În stadiul avansat al bolii apar cu mare frecvență simptomele extrapiramidale și demența. Rigiditatea parkinsoniană, semnalată încă de Ley (1925), se suprapune și înlocuiește treptat hipotonia cerebeloasă: faciesul devine imobil, mișcările lente, mersul și postura iau caracter parkinsonian. Se observă frecvent reducerea motilității globilor oculari, a mișcărilor asociate mai ales, modificări întîlnite la unele cazuri de boală Parkinson. În final mersul ia un caracter parkinsonian, trunchiul pare sudat, pornirea dificilă, pași mici, tîrîți. Această asocieră cerebelo-extrapiramidală în proporție variabilă, în faza tardivă, constituie elementul distinctiv al bolii.

Mai puțin frecvent se constată și deficit al căilor piramidale, evidențiat prin prezența semnelor Babinski bilaterale. În cazul prezentat de Schwelger (1906) (cit. de Eadie), la care semnele piramidale erau prezente, leziunile degenerative ale căilor piramidale erau situate la nivelul măduvei.

Nistagmusul survine rar și numai în stadiul avansat al bolii. Nu există tulburări de sensibilitate. Cu toate că puțini autori au semnalat prezența leziunilor corticale cerebrale, deficitul mental, declinul intelectual pînă la demențiere survine frecvent în faza înaintată a bolii. Totuși, în cazul publicat de van Bogaert și Bertrand (1929) primul simptom și dominant în tot timpul evoluției a fost reducerea intelectului pînă la de-

mențiere. Se presupune că tulburările sfincteriene vezicale de tip incontinență, ce apar târziu, ar fi consecința leziunilor simetrice și selective din trunchiul cerebral și sistemul vegetativ, asemănătoare celor descrise de Shy și Drager (1960). Sindromul Shy-Drager, afecțiune degenerativă complexă a sistemului nervos, care reunește leziuni ale sistemului olivo-ponto-cerebelos, ale ganglionilor simpatici, ale neuronilor din coarnele anterioare și laterale ale măduvei, din *locus niger* și nucleii bazali, determină manifestări neurologice diverse în care hipotensiunea ortostatică, fără modificare de puls, semnele cerebeloase, extrapiramidale, vegetative, de sudorație și sfincteriene vezicale sînt constante. Tulburările neurologice nu depind de hipotensiunea ortostatică; ele pot apărea primele și continuă să se agraveze, chiar dacă hipotensiunea a fost corectată. În evoluția sindromului predomină tulburările cerebelo-extrapiramidale, sfincteriene, de oculo-motricitate, medulare și psihice, care îl diferențiază de atrofia olivo-ponto-cerebeloasă.

Exame de laborator. Cu excepția pneumoencefalografiei, examenele uzuale biochimice, imunologice din sînge și LCR, cît și radiografia simplă, electrocardiografia sînt în limite normale.

Examenul EEG. După Liversedge și Emery (1961) ar arăta un ritm alfa de 6—8 c/sec., cu activitate de 3,5 c/sec. în toate zonele.

Examenul pneumoencefalografic perfecționat vizualizează atrofia cerebelului, dilatarea ventriculului IV și a cisternei prepontine — elemente caracteristice atrofiei olivo-ponto-cerebeloase, cu eventuală lărgire a șanțului vermian.

Diagnosticul formei sporadice de atrofie olivo-ponto-cerebeloasă se bazează pe caracterul lent-progresiv al tulburărilor cerebeloase, vîrsta înaintată de debut, asocierea semnelor extrapiramidale, a deficitului mental și sfincterian în faza tardivă și pe prezența modificărilor pneumoencefalografice tipice, precum și pe lipsa semnelor extraneurale.

Diagnosticul diferențial se face cu atrofia olivo-ponto-cerebeloasă ereditară tip Menzel, de care clinic diferă prin prezența semnelor extrapiramidale, demențierii, a tulburărilor sfincteriene, iar radiologic, prin modificări pneumoencefalografice tipice.

În forma cu tulburări mentale precoce se face diagnostic diferențial cu boala Creutzfeld-Jakob, caracterizată prin tulburări mentale, apraxice, agnozice, afazice, cerebeloase, mioclonii, tulburări de vedere, modificări electroencefalografice de tip comițial, cu descărcări continue de unde lente și unde trifazice caracteristice și evoluție rapidă.

Hidrocefaliile interne cronice din cadrul disembriopatiilor ca boala Arnold-Chiari, platibazia, impresiunea bazilară, care clinic pot fi compensate pînă la vîrsta adultă pot să se manifeste tîrziu prin disfuncție cerebeloasă și suferința trunchiului cerebral. Examenul radiologic vizualizează malformația congenitală care produce suferința cerebelului și a trunchiului cerebral. Diagnosticul diferențial se face uneori cu eredo-ataxia tip Friedreich sau ataxia spino-cerebeloasă tip Marie (Sanger Brown), care se deosebesc prin vîrsta de debut, caracterul familial, prezența tulburărilor senzitive și piramidale, precum și prin lipsa tulburărilor extrapiramidale și de intelect.

De asemenea, cu scleroza multiplă în formele atipice fără puseuri aparente sau în forma cerebelo-vestibulară la debut, care, prin caracterul

evoluției, topografia leziunilor și modificările imunologice din LCR, poate fi diferențiată de atrofia olivo-ponto-cerebeloasă.

Debutul tardiv, caracterul sporadic, evoluția lentă a acestui tip de atrofie olivo-ponto-cerebeloasă aduc în discuție intoxicațiile cronice care afectează electiv funcția cerebelului; astfel, etilismul cronic, intoxicația barbiturică și fenitoinică, cât și cerebelopatia paraneoplazică în stadiul incipient pot prezenta un tablou clinic asemănător.

Evoluția bolii este foarte lentă. Se citează evoluții până la 15 ani. Moartea, obișnuit, este determinată de o boală infecțioasă intercurrentă.

Nu există un tratament etiopatogenic, iar procedurile fizioterapeutice sau recuperatorii au doar valoare psihoterapeutică.

Încercarea de a administra o medicație antiparkinsoniană în perioada avansată de rigiditate extrapiramidală a ameliorat puțin acest simptom, fără a putea influența evoluția bolii.

6.12.4. DEGENERAREA SPINO-PONTINĂ (BOALA BOLLER-SEGARRA)

Tot în grupul bolilor degenerative ereditare spino-cerebeloase este inclusă, din 1961, o nouă entitate clinico-anatomică, denumită degenerarea spino-pontină, care prezintă în principal, semne cerebeloase (ataxie, tremurătură intențională, disartrie),acompaniate de pareze oculare, semne piramidale și tulburări de sensibilitate (profundă).

Istoric. În 1961 Boller și Segarra descriu o familie în care 9 membri prezentau aceste simptome. În 1971 Taniguchi și Konigsmark prezintă o altă familie cu un tablou clinic asemănător și confirmă caracterul ereditar al bolii și modul de transmitere autosomal dominant. Studiul anatomo-patologic la o parte din aceste cazuri a pus în evidență leziuni degenerative importante la nivelul neuronilor nucleonilor nucleilor punții și ai coloanei Clarke, precum și demielinizarea fibrelor ponto-cerebeloase ce contrastează cu păstrarea intactă a parenchimului și cortexului cerebelos, oferind un tablou anatomic distinct față de celelalte forme de atrofii descrise anterior.

Simptomatologie. Debutul bolii este situat în decadele a III-a — a IV-a ale vieții, frecvent prin diplopie, paralizii de nervi oculomotori sau (numai) de mișcări asociate ale globilor oculari. Disartria ca și ataxia sînt simptome principale. Ataxia la început este redusă, evidențiabilă numai la mișcările fine, dar se agravează progresiv împiedicînd bolnavul să se mențină în ortostatism sau să meargă. Ataxia și hipotonia difuză duc ades la imobilizarea la pat. Ulterior apar modificări ale reflexelor, hiperreactivitate osteotendinoasă și reflex plantar în extensie. Semnul Babinski și tremurătura intențională sînt prezente bilateral. În evoluție, reflexele ahiliene diminuează, pot chiar să se abolească, concomitent cu modificările de sensibilitate cinestezică. Hipoestezia mioartrokinetică se observă numai la nivelul membrelor inferioare. Forța musculară poate diminua, dar obișnuit numai la membrele inferioare, fără tendință la creșterea tonusului muscular.

Intellectul este totdeauna conservat.

Examenul anatomopatologic în toate cazurile examinate a arătat: *macroscopic*, emisferele cerebrale moderat atrofiate, protuberanța foarte mică și pedunculii cerebeloși reduși de volum, fasciculele cortico-spinale reliefându-se ca două corzi de o parte și de alta a liniei mediane, cerebelul, bulbul și măduva foarte puțin micșorate; *microscopic*, cortexul și substanța albă emisferică, de aspect normal; ușoară reducere neuronală la nivelul palidului, cu creștere glială corespunzătoare; același aspect și în nucleul roșu. Pedunculii cerebeloși superiori pot prezenta ușoară hipotrofie. În punte fibrele descendente din picior apar foarte strânse, nucleii și piciorul protuberanței prezintă accentuată rarefacție neuronală. Pedunculul cerebelos mijlociu, ca și calea auditivă centrală apar demielinizate, olivele și piramidele bulbare sînt integre în contrast cu corpii restiformi, demielinizați bilateral. Cerebelul are leziuni atroifice minime. Microscopic substanța albă este ușor redusă, dar stratul granular este normal; în rețeaua celulară Purkinje, nucleii dințați sînt conservați. La nivelul măduvei se observă ușoară reducere a fibrelor din porțiunea medială a fascicului *gracilis*; la nivelul coloanei Clarke neuronii mult rarefiați, iar cei rămași au leziuni degenerative evidente.

Tabloul anatomic este dominat de degenerarea neuronilor nucleilor pontini și ai coloanei Clarke, cu demielinizarea căilor de conexiune ponto-cerebeloasă și spino-cerebeloasă.

Diagnosticul se bazează pe instalarea lentă a semnelor cerebeloase și oculare, pe modificarea reflexelor osteotendinoase și diminuarea sensibilității cinestezice la nivelul membrelor inferioare, cît și pe lipsa mișcărilor involuntare (cu excepția tremurăturii intenționale) și a modificărilor extraneurale.

Diagnosticul diferențial cu celelalte boli degenerative spino-cerebeloase este foarte greu de făcut: ataxia Friedreich se transmite autotomal-recesiv, debutează pînă la 15 ani, tulburările de mers au caracter cerebelo-tabetic, reflexele osteotendinoase, ca și sensibilitatea profundă diminuează, bolnavii prezintă modificări scheletice, anomalii electrocardiografice, metabolice, diabet zaharat, iar anatomic leziunile sînt situate numai la nivelul măduvei, sistemul cortico-ponto-cerebelar nefiind afectat.

Atrofia spino-cerebeloasă tip Marie are un tablou clinic foarte apropiat, debutul în decada a III-a de viață, prin ataxia mersului, disartrie, hiperreflectivitate osteotendinoasă, tulburări de vedere și motilitate oculară, tulburări de sensibilitate și lipsa semnelor extra-neurale. Din puținele cazuri ale lui Fraser, Brown pe baza căroră Marie a emis ipoteza că leziunile degenerative ar fi la nivelul căilor spino-cerebeloase, numai unele au fost necropsiate și la acestea s-au observat leziuni degenerative la nivelul căilor spino-cerebeloase cu păstrarea neuronilor nucleilor din protuberanță și coloana Clarke și a fibrelor ponto-cerebeloase. Aceste observații au determinat pe unii să considere ataxia spino-cerebeloasă Marie doar un sindrom (Hassin, 1936). Pentru alți autori adevăratul tablou clinic-anatomic al ataxiei Marie ar fi cel al bolii descrise de Boller și Segarra, după cum alții susțin că ataxia spino-cerebeloasă rămîne o entitate clinică distinctă (Doro și Moruzzi, 1958; Merritt, 1967), cu toate că numărul cazurilor studiate clinico-anatomic continuă încă să rămînă destul de mic.

Tabloul neuropatologic al unui caz descendent al familiei Brown, prezentat de Guillain (1941), a arătat unele leziuni comune cu atrofia spino-pontină, și anume o evidentă reducere a fibrelor ponto-cerebeloase.

Descrierea leziunilor spino-pontine, ca și în celelalte boli degenerative spino-cerebeloase, nu implică obligatoriu leziunea cerebelului.

Atrofia primară numai a parenchimului cerebelului este foarte rară ca și leziunea primară corticală cu dispariția aproape completă a stratumului granular (Norman, 1940; Lamy, 1963). Atrofia primară electivă a celulelor Purkinje în cazurile nefamiliale este considerată dobândită, toxică exogenă sau paraneoplazică. Într-un număr redus de cazuri se observă degenerarea structurilor cerebeloase și a căilor aferente sau a celor eferente. În cele mai multe cazuri sînt lezate structurile și căile aferente ale cerebelului, astfel în cazul degenerării olivo-ponto-cerebeloase sînt mai lezate formațiunile și căile aferente de la centrii superiori la cerebel, iar în ataxia Friedreich leziunile sînt situate la nivelul fibrelor aferente din măduvă. După Boller și Segarra degenerarea spino-pontină întrunește aceste două condiții, procesul degenerativ interesînd conexiunile cerebelului atît cu măduva, cît și cu calea cortico-pontină.

Evoluția bolii este lentă; uneori, acestui tablou i se mai adaugă semne extrapiramidale și suferința unor nervi cranieni, forme considerate variante ale atrofiei olivo-ponto-cerebeloase.

Variante ale atrofiei olivo-ponto-cerebeloase. Există în literatură publicații care se referă la cazuri sporadice sau familiale diferite de forma obișnuită de atrofie olivo-ponto-cerebeloasă, dar care au drept caracter clinico-anatomic dominant semnele de atrofie olivo-cerebeloasă.

Eadie (1974) regroupează cazurile publicate, care sînt clinic foarte eterogene, dar care au confirmarea neuroanatomică.

În această categorie ar intra atrofia olivo-ponto-cerebeloasă asociată cu: degenerare retiniană (Havenere, 1951, Weiner, 1967), atrofie optică (Schut, 1951); degenerare retiniană și atrofie musculară severă (Schut, 1950; Sigwald, 1963); degenerare retiniană, ataxie și oftalmoplegie externă (Jampel, Bernstein, 1961); demență severă (Seitelberger, 1962); atrofie a căilor cerebeloase eferente și a nucleilor bazali (Smith, 1958; Weiner, 1967); atrofie olivo-ponto-cerebeloasă, forma predominant unilaterală (Davison, 1938).

În cazurile familiale transmiterea este autozomal-dominantă. Cum mecanismul etiologic nu este elucidat, în acest grup este posibil să între cazuri cu etiologie diferită care, în final, produc un tablou anatomopatologic comun, dar prin raritatea lor nu pot fi clasificate precis.

6.12.5. DISSINERGIA CEREBELOASĂ MIOCLONICĂ (SINDROMUL HUNT)

În cadrul bolilor eredo-degenerative, Hunt a descris un nou sindrom rezultat din asocierea tremurăturii intenționale, a ataxiei cerebeloase apendiculare, cu miocloniile, substratul anatomic fiind, după părerea autorului, atrofia primară a nucleului dințat și degenerarea fibrelor sale eferente, a pedunculului cerebelos superior.

Istoric. Hunt (1914) a observat la cîțiva membri de familie, dintre care 2 aveau ataxie Friedreich, apariția miocloniilor și ataxiei cerebeloase tablou clinic particular pe care-l denumște dissinergie cerebeloasă progresivă. Mai tîrziu (1921) publică alte cazuri care prezentau în principal epilepsie mioclonică denumind sindromul „dissinergie cerebeloasă mioclonică”. Examenul anatomic efectuat într-un singur caz, care a prezentat ataxie tip Friedreich și un istoric cu epilepsie mioclonică timp de 15 ani, a evidențiat leziuni degenerative medulare de tipul ataxiei Friedreich și concomitent atrofie primară a nucleilor dințați, a fibrelor eferente, a pedunculului cerebelos superior, cu păstrarea intactă a celorlalte structuri cerebeloase. Observația clinico-anatomică face pe autor să emită ipoteza că substratul ataxiei cerebeloase apendiculare este degenerarea nucleului dințat și a fibrelor cerebelofuge, mecanismul cerebelos trebuind considerat în toate cazurile de așa-numita epilepsie mioclonică. Hodskins și Yakovlev (1930) au examinat un număr mai mare de epilepsii și au constatat la 1/3 din cazurile de epilepsie mioclonică observate prezența semnelor cerebeloase clinice și anatomice.

Bar și van Bogaert (1947) au subliniat că în tabloul clinic realizat prin lezarea căilor dento-rubrice, epilepsia mioclonică nu este frecvent înțilnită, în schimb mioclonusul este asociat întotdeauna cu un anumit grad de degenerare neuronală la nivelul nucleului dințat.

În 1927 Orzechowski a notat asocierea opsoclonusului cu ataxia cerebeloasă și mioclonusul somatic.

Autorul a descris opsoclonusul, care se traduce clinic printr-o mișcare continuă agitată a globilor oculari sub forma unor deplasări bruște neregulate, rapide, de obicei în plan orizontal, diferite de alte diskinezii oculare ce apar în alte condiții de boală și a menționat legătura lui evidentă cu leziunile histochimice cerebeloase de la nivelul neuronilor nucleilor dințați.

În 1963 Gilbert a descris o familie cu un sindrom de ataxie intențională asimetrică, tremurătură și mioclonus fără alte semne clinice și electrice de epilepsie, diferită și prin transmiterea genetică, autosomal dominantă. Mai tîrziu, Jacobs (1965) a prezentat o altă familie care prezenta ataxie și mioclonus progresiv, fără epilepsie sau deteriorare mentală.

Toate cazurile exemplifică asocierea mioclonusului cu ataxia cerebeloasă pe care Hunt a considerat-o ca determinată de boala nucleului dințat din cerebel.

Azi, majoritatea autorilor consideră că sindromul descris de Hunt reprezintă, de fapt, o formă de epilepsie mioclonică asociată cu disfuncția cerebeloasă a nucleului dințat și a fibrelor cerebelofuge.

Simptomatologie. Primele semne de boală apar între 7 și 21 de ani sub forma sindromului fundamental: mioclonusul și ataxia cerebeloasă, de obicei la fel de severe.

Transmiterea genetică are caracter autozomal-recesiv.

În unele cazuri simptomul principal distinct este epilepsia mioclonică, dovadă a leziunilor neuronale difuze și progresive ale sistemului nervos central. Se pot asocia crize comițiale generalizate tip *grand mal*,

deteriorare mentală și opsoclonus, dar demențierea este mai ușoară comparativ cu cea întâlnită în epilepsia mioclonică.

Miocloniile sînt scurte contracții musculare involuntare ce interesează mai puține unități motorii, ce cuprind numai o parte din mușchi sau numai un grup întreg, sînt difuze, aritmice, asinergice, scurte, rapide. Mișcările mioclonice apar cînd se schimbă postura, direcția mișcării sau sub acțiunea stimulului senzitiv. La acești bolnavi orice probă de coordonare poate determina producerea miocloniilor și ataxiei apendiculare prin modificarea posturii și tonusului muscular ca dovadă a disfuncției cerebelului. Neocerebelul și căile dento-fugale în particular au rol în menținerea posturii apendiculare mai ales la nivelul articulațiilor proximale, intervenind în reglarea automată a fixării bazei proximale pe care se fac mișcările distale. Dereglarea acestui mecanism duce la apariția tremorului intențional și a mioclonusului. Gilbert (1963) a arătat că mioclonusul este declanșat de mișcări care cresc tremorul intențional, el fiind asociat cu semne cerebeloase evidente (nistagmus, tremor intențional, mers ataxic, adiadocochinezie).

Mioclonusul poate fi produs și de alți stimuli: fotic, auditiv, stări emoționale.

Mioclonusul poate apărea în diferite boli ale creierului, uneori suprapus altor diskinezii (atetoză sau coree), și dispare pe măsură ce se dezvoltă postura distonică. În toate aceste boli leziunile sînt difuze și interesează nucleul dințat și căile cerebelofuge.

Pe de altă parte, discret mioclonus se constată în leziuni limitate numai în regiunea cerebelului la nivelul nucleului dințat.

Concluziile originale ale lui Hunt, observațiile lui Hodskins și Yakovlev (1930) cu privire la rolul nucleului dințat în producerea mioclonusului și ataxiei apendiculare au fost confirmate de observațiile recente (Watson, Denny-Brown, 1953; Harriman și Millar, 1955).

Lucrările experimentale pe maimuță, leziunile limitate la nivelul nucleului dințat și căilor sale eferente, produce prin deficit o combinație de ataxie și tremor intențional, iar prin efect iritativ, tulburări hiperkinetice. Totuși, mioclonusul și sindromul dissinergiei cerebeloase nu s-au realizat experimental pînă în prezent. Probabil că zone mici ale nucleului dințat sînt conectate cu anumite zone ale cortexului motor, astfel că descărcarea iritativă a grupului specific din nucleul dințat poate produce micile contracții asinergice, asincrone ale mioclonusului. Clinic și anatomic, s-ar părea că mioclonusul este o criză paroxistică. Aceste mioclonii asinergice, asincrone sînt mai puțin severe dacă neuronii nucleului dințat (ipsilateral) sînt distruși rapid decît prin iritarea lor cronică, iar leziunile distructive din nucleul dințat prin efectul de deficit produce ataxie, tremor intențional și hipotonie.

Leziunile mici, chirurgicale, în nucleul dințat nu pot produce mioclonus. Dacă mioclonusul este „epilepsie dințată” apariția ei este dependentă de o boală degenerativă iritativă specială a ND. Acest efect poate fi potențat prin dezaferentare, prin reducerea influenței masive a celulelor Purkinje inhibitorii asupra nucleului dințat.

Eccles (1973) în lucrările sale dovedește că efectul eferent al cortexului cerebelului este predominant inhibitor.

Cooper (1973) prin stimularea cronică a cortexului cerebelului, la om, a putut suprima atât mioclonusul generalizat cât și epilepsia, confirmând ipoteza că mioclonusul din sindromul Hunt este determinat de reducerea inhibiției cerebeloase.

Dacă distrugerea nucleului dințat este acută, apar doar semnele de deficit cerebelos. Dacă este lentă, progresivă pot apare atât fenomene iritative cât și distructive așa cum se întâlnesc în sindromul Hunt. Considerând mioclonusul ca un fenomen iritativ se înțelege de ce nu poate fi reprodus prin tehnici distructive acute. Gilbert (1963) care a descris sindromul de nucleu dințat pur, cu prognostic bun, precizează că în sindromul Hunt nu este doar un sindrom de nucleu dințat pur, dissinergia cerebeloasă mioclonică este numai o parte dintr-o boală generalizată a creierului, epilepsia mioclonică, cu prognostic grav, legat de rapiditatea degenerării corticale.

Tabloul clinic poate fi întregit de crize epileptice *grand mal* și deteriorare psihică până la demență.

Evoluția este în general gravă prin caracterul difuz al leziunilor și rapiditatea degenerării corticale, ea nefiind direct corelată cu gravitatea mioclonusului.

Examenenele de laborator, biochimice, imunologice, în sânge, LCR, urină nu au pus în evidență modificări patologice.

Examenul EEG poate indica în unele cazuri modificări referitoare la tipul și întinderea leziunii cerebrale. În cazurile asociate cu epilepsie se înregistrează anomalii sub formă de vîrfuri, vîrf-undă, polivîrf și descărcări de unde polimorfe, mai ales bilateral, uneori activate prin stimularea luminoasă intermitentă. Bergamasco (1967) a observat absența Romului în somn, cu dezorganizarea ciclului, crize mioclonice generalizate și înlocuirea aparentă a stadiului REM, prin: vîrfuri, vîrf-undă paroxistice. Injectarea în artera vertebrală de amital sodic abolește temporar anomaliile vîrf-undă paroxistice, arătînd rolul trunchiului cerebral și al cerebelului în originea sau facilitarea lor.

La bolnavii neepileptici, obișnuit, nu se găsesc anomalii electroencefalografice.

Diagnosticul se bazează pe elementul familial, pe asocierea ataxiei apendiculare cu mioclonusul, pe caracterul difuz al leziunilor, manifestate prin epilepsia mioclonică cu deteriorare mentală progresivă și modificări EEG.

Sindromul Hunt, fie benign, fie sever, semnalează afectarea sistemului dentat cerebelos.

Tratamentul aplicat inițial — barbituricele (Gringer, 1938), rezerpina (Gilbert, 1963), talamotomia (1965) — nu a dat rezultate.

Aplicarea Diazepamului, intravenos (Bergamasco, 1966), reduce mioclonusul, suprimă activarea fotică și ameliorează traseul EEG. Tratamentul cu 5-hidroxitriptamină produce o ameliorare, în timp ce L-Dopa agravează simptomatologia.

Stereotaxia, dentotomia bilaterală (Sramka, 1972) au oprit miocloniile doar foarte puțin timp după intervenție, ca apoi să reapară la brațe.

6.12.6. DEGENERESCENTA SISTEMATIZATA OPTICO-COHLEO-DENTATA

Este o boala eredo-degenerativa sistemică, în care degenerarea primară cuprinde sisteme anatomic distincte ca: sistemul optic, căile optice, fasciculele dento-rubrice, lemniscul lateral, nucleii și nervii cohleari.

Boala se transmite în mod autozomal-recesiv.

Istoric. Nyssen și van Bogaert (1934) observă clinic și neuropatologic doi frați (frate și soră) la care au apărut tulburări de vedere, auz și mers, expresie a degenerării optico-cohle-vestibulare. În familia respectivă s-au mai înregistrat și alte suferințe neurologice (coree acută, meningite sau alte leziuni cerebrale neprecizate). Meyer (1949) a prezentat 4 frați (un băiat, trei fete), la care boala a debutat în primul an de viață. Mai târziu Levy și van Bogaert (1951), Hasaerts (1957) pun în evidență la cîte 2 frați suferința optico-cohle-vestibulară, fără ca ceilalți membri să fie afectați.

Müller și Zeman (1965) au prezentat 2 frați provenind de la o mamă, în familia căreia existau mai mulți membri cu diverse afecțiuni neurologice, altele decît degenerarea optico-cohle-vestibulară. Mama recăsătorită a mai avut doi copii care au fost sănătoși.

Simptomatologie. Boala apare în copilărie pînă la 5 ani. Există în general și aici un homotipism și homocronism al simptomelor clinice, dar nu atît de bine conturat ca în alte boli eredo-degenerative. Debutul de cele mai multe ori se instalează foarte devreme, copilul neputînd să învețe să meargă, alteori, mai rar, copilul se dezvoltă normal pînă la 10 ani cînd apar tulburări de mers, vedere și auz, care evoluează variabil. Această variabilitate a modului de debut și evoluție se încearcă să se explice printr-o variație a expresiei eterogenității genetice.

Copiii pierd vederea și auzul, nu ajung să vorbească sau să ia contact cu persoanele și obiectele din jur.

Prezintă înainte de un an nistagmus, dificultate în fixarea privirii, au microcefalie. Alteori, simptomul inițial este scăderea acuității auditive sau tulburări de motilitate și mult mai târziu modificări de motilitate oculară și de acuitate vizuală. Părinții observă la copii din primele luni lipsa mișcărilor spontane, dificultate și întîrziere în ridicarea capului, a trunchiului, statul în picioare făcîndu-se cu efort, ajungînd destul de repede la imobilizare, cînd copilul prezintă contractură generalizată în flexie la nivelul membrelor superioare și extensie la cele inferioare frecvent asociate cu cifoscolioză. Cînd boala debutează mai târziu, inițial se modifică mersul care devine ataxic cu baza de susținere mult lărgită; se observă tremurătură intențională și mioclonus cerebelos și progresiv, mersul devine ataxo-spastic. Ulterior, spasticitatea accentuîndu-se foarte mult, duce la imobilizare la pat cînd copilul este rigid, în poziția flectată sus-amințită. În final se înregistrează uneori mișcări coreo-atetozice. Reflexele osteotendinoase la început sînt hiperactive cu semnul Babinski prezent bilateral, pentru ca progresiv să diminue și să se abolească în stadiile avansate de boală.

Dezvoltarea mentală este direct corelată cu momentul debutului bolii fiind compromisă în formele cu debut precoce, sub un an, cînd există și semne evidente de microcefalie.

Tulburările de sensibilitate ca urmare a atingerii lemnisculului median apar mai târziu.

Cînd se notează hiperchinezii, ele apar sub forma mișcărilor coreo-atetoide sau numai ca mici mișcări „ticoide“.

Examenul de laborator, cele uzuale, din ser și LCR nu au arătat modificări patologice.

Cercetările imunologice din ser și LCR, de asemenea, au fost negative. Examenul EEG repetat arătat disritmie la copiii mici, mai târziu traseele înregistrau unde lente cu voltaj scăzut peste care se suprapuneau, ocazional, vîrfuri în incidență variabilă cu predominanță în derivațiile occipitale.

Evoluția este foarte gravă, duce la orbire, surditate, imobilizare la pat, demențiere în cîțiva ani. Evoluția este accelerată cînd debutul este mai devreme de un an, ajungîndu-se rapid la incapacitate senzorială, motorie și psihică.

Copiii în formele avansate devin cașectici, au atrofii musculare difuze și exitează prin infecții pulmonare și urinare.

Examenul anatomopatologic în general nu pune în evidență leziuni viscerale, ci numai la nivelul sistemului nervos. Aspectul macroscopic relevă reducerea difuză a circumvoluțiilor cerebrale și micșorarea trunchiului cerebral, fără leziuni de focar.

După Müller și Zeman leziunile sînt grupate în: (1) atrofii sistemice și (2) leziuni nespecifice.

Atrofiile sistemice sînt situate la nivelul căilor optice, cohleare și dentato-rubrice, precum și la nivelul fasciculului medial (Müller, 1965). S-ar putea include și leziunile fasciculelor piramidale tot în grupul acestora, pentru că au fost prezente în toate cazurile autopsiate.

Există o evidentă atrofie a căii optice dar ea nu este completă; se distinge prin importanță scădere a numărului fibrelor nervilor optici și demielinizarea lor difuză cu degenerarea parțială transinaptică a corpurilor geniculați laterali, dar cu păstrarea fasciculelor geniculo-calcarine; paloarea stratului optic din *lamina quadrigemina* a fost descrisă la toate cazurile necropsiate.

Atrofia căilor cohleare nucleii și nervi, corpul trapezoid și uneori lemniscul lateral. Degenerarea neuronilor și demielinizarea fibrelor nervilor se asociază uneori cu: degenerarea celulelor nucleilor cohleari dorsali și ventrali, cu o glioză selectivă la nivelul nucleului abducens. Olivele bulbare sînt păstrate. Modificările constante ale sistemului dento-fugal arată reducerea neuronilor nucleilor dințiști, glioză severă a fibrelor la nivelul hilului unde se observă uneori și plăci senile, argentofile. Pedunculul cerebelos superior și comisura Wernecking sînt demielinizate și infiltrate gliotice.

Atrofia lemnisculului medial poate să se rezume la o simplă atrofie a neuronilor nucleului gracilis și nucleului cuneatus. Müller și Zeman (1965) au observat această degenerare ce se continuă spre diencefal pînă la nucleul talamic ventral postero-lateral. Leziunile nespecifice observate au fost cele din parenchim și din pereții vaselor cerebrale.

Tulburările de sensibilitate ca urmare a atingerii lemnisculului median apar mai târziu.

Cînd se notează hiperchinezii, ele apar sub forma mișcărilor coreoatetoide sau numai ca mici mișcări „ticoide“.

Examenale de laborator, cele uzuale, din ser și LCR nu au arătat modificări patologice.

Cercetările imunologice din ser și LCR, de asemenea, au fost negative. Examenale EEG repetate au arătat disritmie la copiii mici, mai târziu traseele înregistrau unde lente cu voltaj scăzut peste care se suprapuneau, ocazional, vîrfuri în incidență variabilă cu predominanță în derivațiile occipitale.

Evoluția este foarte gravă, duce la orbire, surditate, imobilizare la pat, demențiere în cîțiva ani. Evoluția este accelerată cînd debutul este mai devreme de un an, ajungîndu-se rapid la incapacitate senzorială, motorie și psihică.

Copiii în formele avansate devin cașectici, au atrofii musculare difuze și exitează prin infecții pulmonare și urinare.

Examenul anatomopatologic în general nu pune în evidență leziuni viscerale, ci numai la nivelul sistemului nervos. Aspectul macroscopic relevă reducerea difuză a circumvoluțiilor cerebrale și micșorarea trunchiului cerebral, fără leziuni de focar.

După Müller și Zeman leziunile sînt grupate în: (1) atrofii sistemice și (2) leziuni nespecifice.

Atrofiile sistemice sînt situate la nivelul căilor optice, cohleare și dentato-rubrice, precum și la nivelul fasciculului medial (Müller, 1965). S-ar putea include și leziunile fasciculelor piramidale tot în grupul acestora, pentru că au fost prezente în toate cazurile autopsiate.

Există o evidentă atrofie a căii optice dar ea nu este completă; se distinge prin importantă scădere a numărului fibrelor nervilor optici și demielinizarea lor difuză cu degenerarea parțială transinaptică a corpurilor geniculați lateral, dar cu păstrarea fasciculelor geniculo-calcarine; paloarea stratului optic din *lamina quadrigemina* a fost descrisă la toate cazurile necropsiate.

Atrofia căilor cohleare nucleii și nervi, corpul trapezoid și uneori lemniscul lateral. Degenerarea neuronilor și demielinizarea fibrelor nervilor se asociază uneori cu: degenerarea celulelor nucleilor cohleari dorsali și ventrali, cu o glioză selectivă la nivelul nucleului abducens. Olivele bulbare sînt păstrate. Modificările constante ale sistemului dento-fugal arată reducerea neuronilor nucleilor dințați, glioză severă a fibrelor la nivelul hilului unde se observă uneori și plăci senile, argentofile. Pedunculul cerebelos superior și comisura Wernecking sînt demielinizate și infiltrate gliotice.

Atrofia lemnisculului medial poate să se rezume la o simplă atrofie a neuronilor nucleului gracilis și nucleului cuneatus. Müller și Zeman (1965) au observat această degenerare ce se continua spre diencefal pînă la nucleul talamic ventral postero-lateral. Leziunile nespecifice observate au fost cele din parenchim și din pereții vaselor cerebrale.

Reducerea neuronală difuză determină o atrofie globală cu scăderea în volum și greutate a creierului, care poate fi foarte severă dacă boala apare sub un an.

Leziunile vasculare observate sînt situate la nivelul membranei bazale capilare (Donhame, 1967). Acestea sînt asociate cu creșterea cantității de fosfatază alcalină și de fibre reticulare. În jurul celor mai numeroase capilare alterate există și se dezvoltă un spațiu care conține fibre de collagen. Leziunile membranei bazale capilare sînt evidențiate cu ajutorul microscopului electronic. Se face o analogie parțială cu gangliozidoza GM₂ tip A la care coexistă reducerea neuronală cu leziunile membranei bazale capilare, determinate de lipsa aceluiași factor (hexozaminidaza A).

Variabilitatea vîrstei de debut și gravitatea evoluției se încearcă să se explice printr-o dependentă maturare biochimică a fibrelor lungi, a membranei bazale capilare și a pericarionului.

Diagnosticul se bazează pe elementul familial, pe apariția progresivă a tulburărilor vizuale, auditive, motorii și mentale, pe lipsa modificărilor degenerative, maculare, retininiene, a convulsiilor și apariția tardivă a mișcărilor involuntare coreo-atetoide.

Diagnosticul diferențial se face cu:

— Boli degenerative ce au debutul în copilărie; astfel, bolile lizomale, tezaurismozele, caracterizate prin apariția tulburărilor de mers, mers ataxo-spastic ce devine rapid spastic, concomitent cu variate forme de mișcări involuntare, crize comițiale, tulburări de vedere importante și deficit mental pînă la demențiere. Majoritatea neurolipidozelor prezintă suferință difuză cerebrală și viscerală.

— Atrofia cerebeloasă congenitală sau hipoplazia cerebeloasă cu debut în primele luni se manifestă prin dezvoltarea mai lentă motorie și a vorbirii, cu deficit cerebelos bilateral, arierație mentală și modificări pneumoencefalografice caracteristice. Diagnosticul diferențial între hipoplazie și atrofie este posibil numai la autopsie.

— Hidrocefalia internă, stenoza ventriculului IV, la care semnele cerebeloase sînt asociate semnelor de HIC.

— Ataxia telangectazică (Bar, 1941): debut în copilărie cu ataxie, coreo-atetoză, hipomimie, uneori mioclonii și nistagmus, telangectazie și mai rar alte anomalii din partea pielii, cu un procent mare de infecții respiratorii recurente și deficit imunitar celular.

— Ataxia spino-cerebeloasă Friedreich și ataxia cerebeloasă legată de sex (Malamud și Cohen, 1958) cu debut în copilărie, dar cu semne predominant cerebeloase, asociate mai rar cu tulburări mentale. Uneori, boli prin erori înăscute de metabolism ca: boala Hartnup cu semne cerebeloase, psihice, cutanate și inconstant tulburări de vedere, care apare mai tîrziu, are remisiuni de lungă durată și modificări biochimice caracteristice. Ataxia spino-cerebeloasă cu demență și leziuni cu plăci senile (Straüssler). Cu apariție mai rară, are semne cerebeloase la debut (2—7 ani), demențiere progresivă, semne pseudo-bulbare și atrofii musculare spinale în final.

6.12.7. ATROFIA DENTATO-RUBRO-PALIDO-LUYSIANA

În grupul degenerărilor sistemice cerebeloase și ale nucleilor bazali sînt cuprinse unele cazuri de tranziție care au fost investigate clinic și anatomopatologic și denumite prescurtat atrofii dentato-palidale. Ele se caracterizează printr-un tablou clinic combinat: semne de ataxie cerebeloasă cu rigiditate și hiperkinezie extrapiramidală, iar anatomic degenerarea fibrelor cerebelofuge și palidofugale.

Istoric. În 1928 Bostroem și Spatz au prezentat un caz cu ataxie, demență și atetoză, la care simptomele au apărut în copilărie și au evoluat pînă la 25 de ani. Examenul anatomopatologic a semnalat leziuni numai la nivelul nucleilor dințiți și fibrelor *brachium*-ului conjunctiv. Soții Vogt, în 1942, reexaminînd cupele anatomice, au mai constatat leziuni degenerative la nivelul neuronilor palidului, *substantiei nigra* și mai reduse la nivelul corpului Luys. Acestea au fost primele date referitoare la degenerarea pură dentato-palidală. Neumann (1959) a descris alte două cazuri care au prezentat în evoluția lor ataxia mersului, hiperkinezii variabile de tip coreo-atetozice, ulterior rigiditate și, în plus, mioclonus ocular (opsoclonus) de origine cerebeloasă. Smith în 1958 a prezentat alte 4 cazuri de atrofii dentato-palidale la care hiperkinetica a început cu mișcări ample rotatorii de tip hemibalic, notîndu-se și mișcări involuntare haotice ale globilor oculari, cunoscute ca mioclonii oculare sau opsoclonus, fără să fie asociate cu mioclonii ale vîlului sau ale extremităților.

Jellinger (1969) include atrofia dentato-rubro-palido-luysiană în grupul degenerărilor palido-luysiene, considerînd-o ca forma a IV-a, combinată, rezultată din combinarea acestora cu atrofia cerebeloasă. Dealtfel și van Bogaert (1946) a arătat că din cele nouă cazuri prezentate de el ca atrofie palido-luysiană, trei erau asociate cu diferite tipuri de tulburări cerebeloase eredo-degenerative, unul fiind o asociere tipică cu atrofie olivo-ponto-cerebeloasă, o atrofie palido-luysiană și a nucleilor dințiți. Ulterior Malamud, Cohen (1958) și Colle (1968) au publicat alte patru cazuri de atrofie combinată palido-luysiană și cerebeloasă sau ale formațiunilor spino-cerebeloase la care clinic predominau semnele cerebeloase.

Simptomatologie. Semnele clinice tipice ale degenerării dentato-palido-luysiene au fost sintetizate de către Smith (1958) pe baza studiului clinic și anatomopatologic a patru cazuri sporadice.

Debutul bolii are loc tîrziu, în decadele a IV-a — a V-a ale vieții obișnuit prin semne cerebeloase: ataxia mersului, dissinergia mișcărilor voluntare, disartrie, apoi generalizarea lent-progresivă a ataxiei care poate duce la imobilizarea la pat a bolnavului. În faza avansată a bolii apar semnele extrapiramidale caracterizate prin creșterea progresivă a rigidității și apariția hiperchineziilor.

Se observă și se readuce în atenția clinicianului un simptom destul de rar întîlnit în afecțiunile cerebelului: catalepsia. Descrisă pentru prima oară de Babinski (1902) alături de alte semne cerebeloase ca: dismetria, adiadokinezia și asinergia (termeni introduși de el) această modificare particulară de motilitate nu a fost fundamentată anatomic. Sub-

stratul anatomic, degenerativ, cerebelos, a fost evidențiat mai târziu de Roussy (1920) și Archambaud (1921), care au pus în evidență atrofiile simetrice în cerebel ce se extindeau și la vermisul superior. Catalepsia a fost observată în unele cazuri în timpul examinării motilității active la bolnavii cerebeloși. Examinatorul solicită bolnavul, care este în decubit dorsal, să execute anumite mișcări, de exemplu flexia gambelor pe coapse și acestea pe bazin și să păstreze cât mai mult timp această poziție. Examinatorul constată că bolnavul este capabil să păstreze poziția indicată mult timp și rămîne într-o stare de imobilitate persistentă „ca de ceară” peste un interval de 10 minute fără să aibă vreo senzație de oboseală. Bing (1925) o numește „catalepsie cerebeloasă” și menționează că a fost semnalată frecvent în cursul evoluției tumorilor cerebeloase, mai ales în stadiul lor avansat, cînd existau și semne de hipertensiune intracraniană. Trebuie subliniat faptul că pentru a evidenția catalepsia cerebeloasă, proba necesită o cooperare conștientă din partea bolnavului pentru a executa mișcările indicate, pentru a realiza voluntar efortul muscular prelungit. Prin aceasta ea se deosebește de catatonie, care apare în unele forme de psihoze, în schizofrenie în special, și care se obține prin manevre pasive (imprimarea pasivă a unei poziții), cît și de catatonie bulbo-capnică obținută experimental (de Jong). De Jong (1945) a demonstrat clinic și electromiografic existența catalepsiei cerebeloase, un simptom cerebelos mai rar, care nu este sinonim cu catatonie sau cu flexibilitatea ceroasă.

Catalepsia cerebeloasă, azi aproape uitată, a fost mult căutată în perioada clinică clasică descriptivă pentru a diferenția ataxia cerebeloasă de cea tabetică. Manevra pentru demonstrarea catalepsiei pune în evidență în cazul ataxiei cerebeloase păstrarea sau chiar creșterea echilibrului static, invers ca în ataxia senzitivă tabetică, la care echilibrul chinetice este mai bine păstrat decît cel static. Catalepsia este din ce în ce mai rar consemnată și pentru motivul că în general observația clinică a cazurilor cu boli degenerative cronice, chiar a celor publicate, s-a făcut în stadiul final al bolii cînd predominau semnele extrapiramidale sau pentru că ele aparțin anatomo-patologilor care nu au putut urmări evoluția clinică a bolnavilor.

Diskineziile apar în faza avansată și pot avea caracterul mișcărilor coreice la nivelul feței și extremităților membrelor sau au caracter distonic la nivelul membrelor superioare. Hiperkineziile, mai des coreiforme, pot progresa și lua caracter hemibalic. Hipertonie extrapiramidală este variabilă, rigiditatea este pronunțată numai în stadiul final cînd bolnavul este grabatar. Inconstant s-a observat și mioclonus ocular de origine cerebeloasă.

Boala se agravează progresiv și evoluează aproximativ 10 ani; în formele cu debut sub 40 de ani se observă reducerea capacității intelectuale, chiar demențiere (cazul Boestrom și Spatz, 1928).

Modificarea simptomatologiei cerebeloase, creșterea rigidității și dischineziei în final a fost observată și în alte atrofii cerebeloase și a constituit subiectul unor controverse. În rare cazuri simptomatologia extrapiramidală apare întîi și are caracter dominant.

Ley (1925) a prezentat un caz care clinic a debutat cu semne extrapiramidale și în final a prezentat ataxie cerebeloasă, iar examenul anatomopatologic a pus în evidență leziuni degenerative olivo-ponto-cerebeloase cu degenerarea nucleului dințat și a pedunculului cerebelos.

Examenul anatomopatologic. *Macroscopic*, aspectul encefalului și trunchiului cerebral poate să fie normal ori cu modificări nesemnificative. Pe secțiune se constată reducerea și colorarea cafenie a nucleului dințat și a palidului.

Microscopic, există constant semne de atrofie neuronală primară cu reducerea numărului neuronilor și proliferare glială, astrocitară în principal, dar și microglială în nucleii dințați și palidum.

Neumann (1959) a descris, în plus, numeroși butoni terminali (în ciorchine) la nivelul neuronilor rămași în nucleii dințați, ca un fenomen propriu degenerării transsinaptice. Celulele Purkinje erau puțin afectate. Cele din nucleul roșu, corpul Luys prezentau modificări asemănătoare celor din nucleul dințat și *palidum*, dar mai puțin intense. Fibrele din *brachium conjunctivum* ca și cele eferente ale palidului (ansa și *fasciculus lenticularis*) aveau mielina redusă; în grad mai redus o slabă scădere neuronală și în talamus, în special în nucleul ventro-lateral (NVL) și centro-medial (NCM), cât și în *substantia nigra*.

Se pot găsi, uneori, asimetrie în ce privește intensitatea leziunilor degenerative bilaterale, care clinic determină debutul, și predominanță unilaterală a semnelor clinice; sau posibilitatea ca simptomele extrapiramidale clinice să lipsească, deși anatomic există atrofie palido-luysiană. Această condiție se realizează doar atunci când coexistă leziunile palido-luysiene cu cele cerebeloase.

Van Bogaert a subliniat că atunci când se asociază atrofia cerebeloasă cu cea palido-luysiană simptomele celei din urmă sînt mute sau anulate de leziunile cerebeloase. Faptul că ataxia cerebeloasă este primul simptom a convins pe cei mai mulți autori că în atrofia dento-palidală, atrofia cerebeloasă este primordială, că ea se extinde la nucleii bazali avînd o evoluție asemănătoare cu atrofia olivo-ponto-cerebeloasă, o degenerare cerebeloasă esențială cu simptome parkinsoniene în stadiul final al bolii.

Atrofia dentato-palidală reunește două tipuri reprezentative de degenerare sistemică: cerebelo-fugală și palido-fugală, avînd o bază anatomică similară cu atrofia neuronală primară.

Diagnosticul clinic se bazează pe semnele cerebeloase: ataxie, dis-sinergie, dizartrie, catalepsie, mai puțin tremurătură intențională și apariția ulterioară a rigidității, dischineziei, a mișcărilor coreice, chiar balice. În unele cazuri, nu există decît o foarte slabă corelație între simptome clinice și leziunile neuropatologice.

Diagnosticul diferențial se face cu celelalte atrofii cerebeloase degenerative cu caracter ereditar, congenital sau cu cele de origine toxică endo- și exogenă ce survin în decadele a IV-a — a V-a ale vieții.

Evoluția este destul de rapidă — aproximativ 7—10 ani, tulburările de coordonare, ataxia imobilizînd bolnavul la pat din primii ani de boală.

6.13. ATAXIA SPINO-CEREBELOASĂ FAMILIALĂ CU DEMENTĂ ȘI DEPOZITE DE PLĂCI SENILE (BOALA STRÄUSSLER)

Boală eredo-degenerativă familială cu transmitere autozomal-dominantă, caracterizată prin ataxie senzitivă și sindrom cerebelos, tulburări urmate de demență, semne pseudobulbare și atrofie musculară spinală, în final, iar anatomic, prin depozite de plăci senile în cortexul cerebral, la nivelul ganglionilor bazali și în tot cerebelul.

Istoric. Sträussler a evidențiat o boală familială cu simptome cerebeloase și demență la vârsta adultă, cu evoluție lent-progresivă având și perioade de exacerbare.

Seitelberger (1962) a descris o familie austriacă cu bolnavi aparținând la 5 generații care prezentau semne cerebeloase și demență, iar anatomic leziuni de tipul plăcilor senile în cortexul cerebral și cerebelos.

Cremieux și alții (1963) au publicat un caz cu degenerescență spino-cerebeloasă familială și boală Alzheimer.

Simptomatologie. Boala debutează la vârsta adultă foarte frecvent cu ataxia mersului. Ataxia rezultă din tulburarea de coordonare cerebeloasă și deficitul senzitiv concomitent, la care se asociază în cursul evoluției tulburări mentale cu dementinere progresivă.

Examenul anatomopatologic. *Macroscopic*, relevă atrofie corticală cerebrală și cerebeloasă difuză, iar cel *microscopic*, pune în evidență plăci senile în cortexul cerebral, în ganglionii bazali și în cerebel (în totalitate), degenerarea parțială a fibrelor cortico-spinale, a celor spino-cerebeloase, a substanței albe din vermis, a fasciculelor posterioare medulare, concomitent cu atrofia neuronilor nucleilor pontini și vestibulari, a celor din cortexul cerebelos, nucleii dințiți, precum și substanța albă din vermis. În mod constant se găsește glioză în mare parte la nivelul emisferelor cerebrale, palidului extern, în talamus, *substantia nigra* și nucleu roșu. Reducerea importantă și a neuronilor din coarnele anterioare medulare în cursul evoluției bolii a făcut pe Seitelberger (1962) să stabilească o strânsă legătură între aceste leziuni și cele întâlnite în boala Kuru, observație reluată și de Cremieux și colab. (1963), care au descris o familie cu simptomatologie clinică și leziuni anatomice asemănătoare.

6.14. ATAXIA CEREBELOASĂ EREDITARĂ CU HIPOGONADISM

O formă mai rară de ataxie cerebeloasă ereditară este cea asociată cu hipogonadismul hipogonadotrofinic.

Hipogonadismul poate fi o urmare a disgenezei gonadale primare, cu absența răspunsului în secreția normală sau excesivă de gonadotrofină, sau poate fi secundar hiposecreției de gonadotrofină de către lobul anterior al hipofizei. Hiposecreția hipofizară, la rîndul ei, poate fi primară sau secundară insuficienței produceri de substanțe stimulative de către hipotalamus. În situația disgenezei gonadale, excreția gonadotro-

finei de către lobul anterior al hipofizei. Hiposecreția hipofizară, la rîndul ei, poate fi primară sau secundară insuficienței produceri de substanțe stimulative de către hipotalamus.

În situația disgenezei gonadale, excreția gonadotrofinei în urină poate fi crescută sau normală, în schimb în forma secundară este foarte mult scăzută.

Istoric. Încă din 1907 Holmes descrie clinic asocierea ataxiei cerebeloase cu hipogonadismul. Mult mai târziu Critchley și Greenfield (1948) aduc date neuroanatomice care confirmă degenerarea sistemică cerebelo-olivară fără a putea preciza, în acel stadiu, tipul disfuncției gonadale. Mathews (1950) a publicat un caz de ataxie spino-cerebeloasă asociată cu hipogonadism și surdo-mutitate atrăgînd atenția asupra unei alte forme de asociere a ataxiilor cerebeloase.

În 1960 Hecht și Ruskin au descris disgenezia gonadică asociată cu ataxia cerebeloasă familială cu formă distinctă de boală sistemică. Cazul publicat de ei a prezentat ataxie cerebeloasă cu caracter ereditar și sindrom Klinefelter clasic.

Inedimiori și Ainarau (1963) au descris cinci cazuri (din 13 membri aparținînd unei familii) la care simptomele neurologice au avut evoluție rapidă spre ataxie și idiotie, toate cazurile avînd hipogonadism, fără a-i putea delimita caracterul primar sau secundar, pentru că eliminarea gonadotrofinică la unele era normală, la altele foarte scăzută. Cazurile publicate de Volpe și colab. (1963) relevau o formă bine definită de hipogonadism hipogonadotrofinic asociat cu ataxie cerebeloasă ereditară la care sindromul cerebelos era puțin extins. Și alți autori, Boucher și Gibberd (1969), Bernard-Weil, Mathews și Rundle (1964) au demonstrat că hipogonadismul este însoțit de excreție scăzută de gonadotrofină.

Simptomatologie. Sindromul neurologic apare târziu, de obicei după 30 de ani. Ataxiile incipiente trec aproape neobservate; pot fi puse în evidență, punînd bolnavul să meargă pe o linie dreaptă și să se întoarcă brusc. Uneori apar numai oscilații ale capului, hipotonia, disartria și mai puțin tremurătura intențională; mai rar se asociază deficit mental sau surditate și degenerare retiniană.

Simptomatologia endocrină apare timpuriu sub forma unei dezvoltări gonadale întîrziate ce rămîne sub forma prepuberală; lipsesc caracterile sexuale secundare; aspectul foarte asemănător cu cel întîlnit în distrofia miotonică sau în hipogonadismul paraplegicilor. Biopsia testiculară arată o glandă prepuberală; tubulii au un calibru mic, spermatoogeneza fiind absentă.

Examenle biochimice pentru determinarea funcției hipofizei anterioare și a hipotalamusului arată constant hipofuncția acestor formațiuni. Examenul cromatinei nucleare a fost normal, cu excepția cazurilor la care era asociat sindromul Klinefelter.

Examen anatomopatologic. Se constată o reducere neuronală în cortexul cerebelos, mai ales a celulelor lui Purkinje, reducere și la nivelul nucleilor infero-olivari cu demielinizarea retrogradă a axonilor și oarecare reducere a numărului fibrelor nervoase ale ultimilor nervi cranieni. În trunchiul cerebral s-au observat leziuni la nivelul lemniscului medial și a fasciculelor spino-talamice asociate cu proliferare astrocitară în cerebel și talamus.

După unii autori modificările degenerative în sistemul nervos central ar fi secundare deficitului hormonal sau leziunii hipotalamice, explicații puțin probabile deoarece numai în puține cazuri (Mathews și Rundle, 1964) s-au descris leziuni în hipotalamus, iar insuficiența gonadică este inconstant asociată cu insuficiența tiroidiană și corticosuprarenaliană. Se fac frecvent asemănări cu asocierea dintre ataxia spinocerebeloasă tip Friedreich și diabetul zaharat, atât din punct de vedere endocrin, cât și al modului de transmitere care este autozomal-recesiv, cât și pentru motivul că unii membri de familie pot avea fie numai sindromul endocrin, fie numai sindromul neurologic.

Diagnosticul se bazează pe semnele clinice care relevă eucunoidismul, disfuncția gonadică și ataxia cerebeloasă cu caracter ereditar și pe examenul biopsic, care relevă disfuncția endocrină complexă.

Faptul că simptomele endocrine și cele neurologice pot apare la vârste diferite, cele cerebeloase apărând întotdeauna mai târziu (în decadele a IV-a — a V-a ale vieții), poate ocaziona dificultăți de diagnostic.

Apariția sindromului cerebelos după 40 de ani în mod insidios pune probleme de diagnostic diferențial cu: tumorile cerebeloase primare sau metastatice care pot debuta cu simptomatologie cerebeloasă fără semne de hipertensiune intracraniană; sindroamele cerebeloase toxice cronice, exogene sau paraneoplazice, fiind necesare investigații suplimentare: pneumoencefalografia fracționată, examen LCR, scintigrafie.

Ataxia cerebeloasă ereditară cu hipogonadism este o asociere destul de rară care dovedește strânsa legătură dintre ataxiile cerebeloase ereditare și suferința altor sisteme și organe.

Datele mai noi în legătură cu posibilitatea de asociere dintre tulburările degenerative ereditare ale sistemului nervos și alte sisteme aduc în atenție un grup de boli în care pierderea auzului cu caracter ereditar se asociază cu ataxia cerebeloasă și hipogonadismul, sau cu hiperuricemie, sau cu boli degenerative ale retinei, astfel: 1) surditatea recesivă cu ataxie, hipogonadism și deficit mental (boala Richards—Rundle); 2) ataxia recesivă cu pierderea auzului (boala Lichtenstein—Knorr); 3) ataxia cu pierderea auzului și depigmentare cutanată cu caracter dominant (boala Telfer); 4) ataxia cu surditate, hiperuricemie (boala Rosenberg—Bergstrom); 5) ataxia cu hipoacuzie, oligofrenie și modificări pigmentare cutanate (boala Jeune—Tommasii).

Dintre cele cinci sindroame descrise pînă în prezent, două se transmit în mod dominant și trei în mod autozomal-recesiv.

6.15. SURDITATE RECESIVĂ CU ATAXIE, HIPOGONADISM ȘI DEFICIT MENTAL

Sindrom descris de Koenecke (1920), la doi frați, și de Richards—Rundle (1955) la cinci membri de familie, cu transmitere autozomal-recesivă.

Primele simptome apar foarte devreme (pînă la 2 ani), cu scăderea rapidă a auzului, deficit mental și ataxie care evoluează mai lent. Inconstant se observă semne de deficit motor și amiotrofii distale în stadiu

avansat. Examenul biochimic a evidențiat constant eliminare urinară produsă de: estrogen, pregnandiol, cât și de 17-cetosteroizi și o excreție urinară excesivă de acid β -amino-izobutiric.

6.16. ATAXIA RECESIVĂ CU PIERDEREA AUZULUI

Lichtenstein și Knorr (1930) au constatat la trei frați un sindrom distinct de ataxie Friedreich, caracterizat prin ataxie ereditară cu pierderea progresivă a auzului.

Boala are caracter autozomal-recesiv și debutează în prima decadă a vieții prin ataxie și hipoacuzie progresivă. Ataxia mersului, mai ales dismetrie ușoară, tremurătură intențională la nivelul membrelor superioare și dizartrie. Scăderea auzului precede de obicei ataxia și poate evolua rapid spre surditate (în câțiva ani), altele rămân în stadiul de ușoară hipoacuzie. S-au observat la câțiva dintre bolnavi: cifoscolioză, picior scobit, ceea ce a făcut pe unii autori să considere această boală drept ataxie Friedreich. Pentru diagnosticul diferențial trebuie să se țină seama de vârsta de debut, de caracterul progresiv al celor două simptome majore: ataxia recesivă și diminuarea auzului, cât și de lipsa altor modificări neurologice sau endocrine.

6.17. ATAXIA CU PIERDERE A AUZULUI ȘI DEPIGMENTARE CUTANATĂ CU CARACTER DOMINANT

Telfer și colab. (1971) descriu acest sindrom, cu mod de transmitere dominant, caracterizat prin zone depigmentate în pete, la nivelul pielii și părului, asociate cu ataxie ori tulburări de coordonare, hipoacuzie sau surditate și deficit mental.

6.18. HIPERURICEMIE DOMINANTĂ CU ATAXIE ȘI DIMINUAREA AUZULUI

Sindromul descris de Rosenberg și alții (1970) este foarte asemănător cu sindromul Lesch—Nyhan, caracterizat prin: neuropatia ereditară cu transmitere legată de sex, nefrită interstițială, hiperuricemie, debilitate mintală și absența hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferazei. Diferit de acesta, sindromul descris de Rosenberg prezintă ataxie și surditate, iar în eritrocite nivel normal de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază (H.G.F.R.T.). Din cei 10 bolnavi prezentați 9 aveau hiperuricemie, iar dintre aceștia, numai unul, cel mai vîrstnic, a avut gută. Cei mai mulți aveau funcția renală normală, ceea ce sugerează că hiperuricemia nu este secundară insuficienței renale.

Ataxia începe cu decadele a II-a — a III-a ale vieții, ca și diminuarea auzului, în special pentru sunetele cu frecvență înaltă.

ROT și cutanate rămân normale.

S-au mai semnalat și atrofii musculare proximale, iar biopsia efectuată în două cazuri a arătat necroza fibrelor musculare secundară unui proces neurogen progresiv, ceea ce nu a clarificat situația.

Autorii mențin punctul lor de vedere că sindromul descris de ei diferă de sindromul Lesch—Nyhan, care se transmite dominant legat de sex, debutul bolii fiind congenital cu deficit parțial sau total de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază.

6.19. ATAXIA RECESIVĂ CU SCĂDEREA AUZULUI, OLIGOFRENIE ȘI MODIFICĂRI PIGMENTARE CUTANATE

Boală cu transmitere autozomal-recesivă. Debutul este situat în prima decadă a vieții cu ataxie cerebeloasă, cu tremurătură intențională și hipotonie; concomitent sau puțin mai târziu se observă scăderea auzului și deteriorare mentală. Reflexele osteotendinoase pot diminua dar nu se abolesc, iar cele patologice lipsesc. În stadiul final pot apare atrofii la nivelul mușchilor mici ai mâinii. Sfârșitul uneori este precipitat și determinat de insuficiență cardiacă acută, precedată de modificări electrocardiografice.

Examenul anatomopatologic a arătat în aceste cazuri fibroză miocardică interstițială și fibroză portală în ficat. La nivelul creierului — ușoară paloare a substanței albe; în măduvă — moderată degenerare a fasciculelor spino-cerebeloase și fasciculului *gracilis*, cortexul cerebelos avînd aspect normal.

Autorii arată că ataxia recesivă, cu hipoacuzie, oligofrenie și depigmentare diferă de ataxiile ereditare și în primul rînd de ataxia Friedreich, care prezintă într-un procent variabil modificări electrocardiace și anatomice de miocardofibroză. În favoarea acestei boli ar fi debutul timpuriu, deteriorarea mentală și pierderea auzului.

Diagnosticul diferențial cu sindromul Telfer este favorizat de modul diferit de transmitere — dominant — al acestuia. Maladia Refsum, eredopatia atactică cu neuropatie prezintă degenerare tapeto-retiniană, ihtioză și modificări biochimice (serice și ale LCR) și lipsa depigmentării cutanate.

6.20. DEGENERAREA CORTICO-STRIATO-CEREBELOASĂ FAMILIALĂ (SINDROMUL GÖKAY ȘI TÜKEL)

Boală degenerativă caracterizată prin asocierea sindromului cerebelos cu mișcări coreiforme și atetoide, sindrom piramidal, picior scobit, întârziere în dezvoltarea psihică și somatică și disproteinemie.

Istoric. În 1948 Gökay și Tükel au descris această boală degenerativă sub denumirea de sindrom cortico-striato-cerebelos. Un sindrom asemănător a fost descris mai târziu de Schultheiss (1956) la două surori. Boala ar avea o transmitere cu caracter recesiv; părinții bolnavilor nu sînt afectați. Nu s-a semnalat consanguinitate.

Simptomatologie. Debutul bolii este situat între 3 și 8 ani, prin tulburări ataxice, obișnuit la nivelul membrelor superioare. Boala are caracter progredient, ataxia se extinde și la membrele inferioare, iar mai târziu apar mișcările coreiforme și atetoide. Bolnavii pot prezenta picior scobit și semnul Babinski bilateral.

Examenale de laborator arată constant o disproteinemie în ser și LCR cu hipergammaglobulinemie.

Tulburările metabolice care stau la baza acestui sindrom nu sînt cunoscute. Tabloul clinic este foarte asemănător cu cel al sindromului telangectazic (Louis-Bar), avînd aceleași semne cerebeloase, mișcări involuntare coreo-atetoide, întîrziere în dezvoltarea psihosomatică; biochimic, disproteinemie; lipsesc, însă, leziunile cutanate, telangectazia, bronșiectazia, iar vîrsta de debut este ceva mai tîrzie.

6.21. SINDROMUL MARINESCU-DRĂGĂNESCU-SJÖGREN-GARLAND

Tot în grupul bolilor degenerative spino-cerebeloase se include și această afecțiune ereditară care se caracterizează prin: ataxie cerebeloasă, hipotonie, cataractă congenitală, tulburări psihice, nistagmus, pareze și amiotrofii tardive, anomalii scheletice și ale organelor sexuale. Boala se transmite autozomal-recesiv, afectînd în mod egal ambele sexe.

Examenul anatomopatologic pune în evidență leziuni degenerative intense, masive, la nivelul cortexului cerebelos, fără interesarea nodulusului, floculusului și parafloculusului ventral. Celulele Purkinje sînt pe cale de dispariție; cele rămase au semne de degenerare vacuolară și sînt binucleare. Nucleii tectali și olivele sînt conservate.

Istoric. Marinescu, Drăgănescu și Vasiliu în 1931 au descris o formă particulară de ataxie spino-cerebeloasă asociată cu cataractă și oligofrenie. Sjögren, în 1950, publică o observație pe 14 cazuri în 6 familii cu simptomatologia descrisă de autorii români. În 1953 Garland și Moorhouse publică alte cazuri cu ataxie, cataractă, oligofrenie și alte semne clinice. De atunci s-au comunicat cazuri familiale și sporadice mai ales în țările nordice ale Europei, fiind comunicate sub denumirea de sindrom Marinescu—Sjögren (Franceschetti și Klein) sau de sindrom Marinescu—Garland (MacGillivray).

Simptomatologie. Debutul are loc în primul an de viață prin tulburări cerebeloase, tulburări de coordonare, ataxia membrelor, hipotonie generalizată, oscilații ale membrelor și capului, disartrie, nistagmus și semne piramidale (semnul Babinski bilateral). Copilul are o întîrziere în dezvoltarea psihică de la un grad de debilitate mintală pînă la idioție. De timpuriu se observă cataractă bilaterală, care duce curînd la orbire. Mai tîrziu și mai puțin constant apar: amiotrofii, pareze, hipotonie generalizată, deformări scheletice, cifoză, picior strîmb. În general dezvoltarea fizică este întîrziată, copilul rămîne mic de statură, iar tegumentele suferă un proces de degenerare pigmentară. Inconstant s-au descris: tulburări de dezvoltare sexuală, criptorhidie și lipsa semnelor sexuale secundare la fete. Sindromul Marinescu-Sjögren poate apărea incomplet sau combinat

cu alte tulburări neurologice, tulburări de auz, strabism, mișcări coreiforme, hemibalice, deformări ale degetelor, ale toracelui (Marinescu). Excepțional debutul apare la vîrsta adultă (Titeca și Van Bogaert, 1946). În forma cu transmitere dominantă a sindromului, semnalată de Géraud și alții (1962) debutul este întîrziat iar simptomatologia este mai complicată, găsindu-se asociate semne extrapiramidale, tulburări de motilitate oculară (sindrom Parinaud), tulburări ale reflexelor pupilare, picior strîmb, degete „în ciocan“.

Examenle de laborator nu arată modificări constante sau tipice. S-au semnalat scăderi ale valorilor calciului seric (Marinescu, MacGillivray), și în ultimul timp modificări ale acizilor aminați (Bresold, 1968) și disglobulinemie, cu α_2 -globulinele în cantitate redusă și creștere a globulinelor γ și β (Șerbănescu și Șerbănescu, 1964).

Ataxia poate fi staționară sau progresivă, pînă la imposibilitatea de a sta în picioare, tulburare agravată și de celelalte disfuncții neurologice.

Evoluția este lentă cu perioade staționare.

Baza defectului genetic și patogenia nu se cunosc.

6.22. ATAXII PAROXISTICE EREDITARE

Ataxia cerebeloasă intermitentă familială apare într-un grup de boli determinate genetic care cresc sensibilitatea cerebelului la noxe. Atacurile de ataxie pot să aibă caracter pasager cu intervale libere fără simptome cerebeloase, sau pot duce la instalarea progresivă a simptomelor atrofiei cerebeloase cronice.

Atacurile ataxice la copii sînt cunoscute chiar în condiții de dezvoltare normală datorită sensibilității crescute a cerebelului la noxe. Astfel în cursul bolilor infecțioase: pojar, scarlatină, varicelă, variolă, tuse convulsivă, herpes, gripă, febră tifoidă, difterie printr-un proces alergic se poate produce disfuncția cerebeloasă globală.

Existența unor anomalii metabolice, enzimatice cu caracter genetic, imprimă tendința la declanșarea unor tulburări paroxistice al căror simptom principal este ataxia cerebeloasă periodică.

Istoric. În 1946 Parker a introdus termenul de „ataxie paroxistică familială“ pe baza observației unor cazuri familiale (6) ce prezentau atacuri cerebeloase tranzitorii.

Studiul început de Parker a fost întregit de alte observații clinice și biochimice: Baron (1957), Farmer, Mustian (1963), Leigh (1963) care au relevat deficitul biochimic și enzimatic determinat genetic. Hill și Schermann (1968) au descris un tablou clinic cu caracter familial aproape identic la o familie de negri, la care apariția atacului era favorizată de infestarea cu ascarizi, readucînd în atenție „fenomenul Gordon“ care semnala asocierea suferinței cerebeloase cu ascaridoza. Kolemenn experimental la șobolani după injectarea intracerebrală de eozinofile sau extract de eozinofile a produs leziuni de tip degenerativ la nivelul celulelor lui Purkinje, iar clinic tulburări de coordonare. Această observație sugerează că la cei cu vulnerabilitate crescută a cerebelului la noxe, secundară unei predispoziții genetice, eozinofilia sau alți agenți toxici pot produce atacuri ataxice tranzitorii.

White (1969) a prezentat alte cazuri familiale urmărite pe 4 generații, iar Lonsdale (1969) a descris cazuri de ataxie intermitentă cu modificări în concentrația alaninei urinare și a piruvicemiei cu orar diurn.

În prezent următoarele boli genetice rezultate din variate combinații de anomalii biochimice, care au ca simptom principal ataxia, sînt grupate în: (a) ataxii intermitente: boala Parker, boala Hartnup, boala Leigh (encefalomielopatie necrozantă subacută), hiperamoniemiile ereditare și (b) ataxii cronice progresive: boala Refsum, abetalipoproteinemia (sindromul Bassen-Kornzweig) și ataxia telangiectazică (boala Louis-Bar).

6.22.1. ATAXII INTERMITENTE

6.22.1.1. ATAXIA PERIODICĂ EREDITARĂ (BOALA PARKER)

Boală cu transmitere autozomal-recesivă, apare între 10 și 30 de ani sub forma unei ataxii bruște, matinale la nivelul membrelor, cu caracter foarte sever. Bolnavul nu poate să stea în picioare sau să meargă, mișcările devin hipermetrice oscilatorii împiedicîndu-l să se îngrijească singur, deși nu are semne de deficit motor. Apare și o disartrie severă, vorbirea devine ininteligibilă pînă la afonie. Emoțiile sau eforturile favorizează apariția ataxiei paroxistice, care are durată variabilă (ore sau zile) și nu este influențată medicamentos, avînd tendința la remisiune spontană. În intervalul liber bolnavul nu prezintă nici un simptom neurologic. Substratul metabolic nu a fost încă precizat.

6.22.1.2. BOALA HARTNUP

În 1956 Baron a descris primul caz din familia Hartnup care prezenta: leziuni cutanate de tip pelagros pe porțiunile expuse la soare, atacuri periodice de ataxie cerebeloasă, iar din punct de vedere biochimic, aminacidurie masivă, cu precădere a acizilor aminați liberi — alamină, serină, aspargină, glutamină, valină, leucină, izoleucină, fenilalanină, tirozină, triptofan și histidină —, creștere moderată a cantității de cistină, lizină și glicină și absența prolinei, hidroxiprolinei, metioninei și argininei.

Boala se transmite în mod autozomal-recesiv. O soră a bolnavului Hartnup suferea de simptome asemănătoare. Heterozigoții au numai fotosensibilitate cutanată.

Simptomatologie. Debutul este variabil, ca în majoritatea bolilor metabolice; este situat în prima decadă a vieții. Copilul are semne: deficit de nutriție și de creștere. Debutul este favorizat de expunerea la soare sau de infecții. Ataxia este semnul major, începe la membrele inferioare, bolnavul merge greu, are baza de susținere mult lărgită și mișcările imprecise, incoordonate, are tremurătură intențională, nistagmus, diplopie și tulburări psihice: instabilitate psihică, stare de agitație, chiar delir. Există o tendință la reducerea intensității și frecvenței atacurilor de ataxie odată cu înaintarea în vîrstă. Leziunile cutanate sînt asemănătoare leziunilor pelagroase (dermatită eczematoasă fotosensibilă), existînd un paralelism între intensitatea lor și gravitatea modificărilor psihice.

Se mai observă nistagmus, parestezii și pareze la nivelul membrelor inferioare, paraplegie spastică și modificări electroencefalografice severe.

Examene de laborator. Acizii aminați liberi sînt eliminați prin urină în cantitate mare, de 5—10 ori mai mare decît normal, iar în sînge sînt reduși cu 30% față de normal. Cauza este o modificare a reabsorbției lor la nivelul tubului urinar printr-o tulburare de absorbție cu caracter genetic, care se constată și la nivelul mucoasei jejunale, acizii aminați rămînînd mai mult timp în lumenul jejunal. La acest nivel suferă acțiunea prelungită a bacteriilor și nu mai sînt absorbiți. Mulți acizi aminați liberi se elimină și prin fecale.

Triptofanul sub acțiunea bacteriilor din intestin formează iodican în exces, care se absoarbe în cantitate mare și este responsabil de modificările neurologice. Suferă și transformarea triptofanului în serotonină; formarea acesteia în cantitate mică ar fi cauza tulburărilor psihice. În plus scade și transformarea triptofanului în nicotinamidă, deficit care ar provoca leziunile cutanate.

Ceilalți parametri ai funcției renale sînt normali.

Boala Hartnup este determinată de absorbția și transportul deficitar al acizilor aminați. După administrarea acizilor aminați pe cale intravenoasă nivelul lor în sînge este normal. După administrarea de triptofan (0,1 g/kilocorp), la 2 ore se constată o absorbție intestinală scăzută și o creștere a eliminării indicanului urinar; la fel și administrarea de L-triptamină (100 mg/kilocorp) duce la eliminare crescută de indican urinar.

La acești bolnavi sau la heterozigoți regimul sărac în nicotinamidă produce leziuni cutanate pelagroide la nivelul tegumentelor expuse razelor solare.

Tratament: administrarea nicotinamidei în doze de 40—200 mg/zi, împreună cu un regim bogat în proteine, reduce frecvența atacurilor de ataxie, dar nu împiedică apariția modificărilor pelagroide și psihice.

O altă publicație (Lonsdale, 1969) semnalează un sindrom foarte asemănător cu boala Hartnup: o ataxie intermitentă la un copil de 5 ani, care avea valori crescute de piruvat și alanină în urină. Atacul de ataxie era asociat întotdeauna de creșterea alaninei și piruvatului. Administrarea masivă de tiamină a redus eliminarea de alanină și piruvat și a ameliorat simptomatologia clinică.

6.22.1.3. ENCEFALOMIELOPATIA NECROZANTĂ SUBACUTĂ (BOALA LEIGH)

O boală genetică, caracterizată clinic prin perioade de ataxie recurentă, hipotonie, coreo-atetoză, stare generală alterată, vomă, iar din punct de vedere biochimic, prin deficit de oxidare a piruvatului, prin insuficiență enzimatică multiplă, cu creșterea concentrației de piruvat și lactat în sînge. Dunn și Dolman (1969) au pus în evidență asocierea hiperalaninemiei cu un tablou clinic de tipul ataxiei Friedreich. Primul episod apare pînă la 2 ani sub forma unei pareze periodice la față cu ptoză în condiții de infecții, febră. Ulterior apar tetrapareza, amiotrofia mușchilor membrelor, Babinski, abolirea reflexelor osteotendinoase, ataxie cerebeloasă, cifoscolioză, atrofie optică, retardare mentală și hiperpnee (centrală).

Examene electrografice. Examenul neuroanatomic a pus în evidență leziuni necrotice multiple simetrice în substanța cenușie și trunchi și în substanța albă din emisferele cerebrale și cerebeloase, cât și leziuni degenerative în fasciculele Goll și Burdach și fasciculele piramidale medulare. Din punct de vedere biochimic se constată: a) un conținut crescut de alanină în urină, sînge (ceilalți aminoacizi fiind în concentrație normală) și în substanța albă a lobului frontal și occipital; b) creștere de acid lactic și piruvat în sînge (acidoză lactică). Asemănător clinic și biochimic cu boala Leigh, Scharer (1972) a descris un grup eterogen de acidoze lactice congenitale, iar Harworth (1967) și Blass (1977) cazuri cu acidoză cronică care aveau piruvicemia foarte crescută, cazuri cu ataxie și mișcări coreo-atetoide.

6.22.1.4. ATAXIA VESTIBULO-CEREBELOASĂ (SINDROMUL FARMER-MUSTIAN)

În 1963 Farmer și Mustian descriu un sindrom de ataxie asociat cu vertij, nauze, vomă, tinitus, oscilopsie, frecvent și diplopie, cu caracter familial. Modul de transmitere în familia observată era autozomal-dominant; femeile sănătoase erau transmițătoare.

Simptomatologie. Debutul tulburărilor are loc între 23 și 42 de ani, simptomele se completează progresiv, ajungîndu-se la ataxie vestibulo-cerebeloasă permanentă între 45 și 60 de ani.

Atacurile vestibulo-cerebeloase au putut fi reduse ca frecvență și intensitate prin administrarea de antihistaminice. White (1969) a prezentat cîteva cazuri asemănătoare într-o familie pe 5 generații cu transmitere autosomal dominantă. Sindromul avea ca simptom principal nistagmusul și vertijul asociat cu ataxia. Atacurile erau frecvente dar de foarte scurtă durată, ataxia durînd de la cîteva ore la cîteva zile. Sindromul apare de obicei în copilărie și are tendință la ameliorare cu timpul, fără a produce degenerare spino-cerebeloasă.

Recent Griggs și alții (1978) au urmărit răspunsul la acetazolamidă în ataxiile paroxistice familiale obținînd rezultate bune. Acțiunea favorabilă a acetazolamidei s-ar explica prin inhibarea anhidrazei carbonice cerebrale și reducerea acidozei, a conținutului de lactat și piruvat din creier.

Diagnosticul ataxiilor paroxistice. La copil tulburări cerebeloase acute, atacuri de ataxie intermitente asociate cu alte simptome neurologice se întîlnesc în boli metabolice ca: argininsuccinic-aminoaciduria, diversele forme de hiperamoniemii ereditare, citrulinemia sau hiperornitinemie în gangliozidoze, leucodistrofia metacromatică precum și în hipotiroidie, mixedemul fiind frecvent asociat cu ataxia.

Mieloblastomul sau alte tumori maligne se însoțesc de ataxie, mioclonus și opsoclonus. Tot în această perioadă de vîrstă: apar ataxii post-infecțioase sau în caz de procese expansive în fosa posterioară cu evoluție rapidă, ataxii după șoc caloric sau intoxicații cu metale sau medicamente.

Pentru eliminarea lor trebuie să se facă determinări biochimice, hematologice, electrografice și radiologice necesare precum și un studiu genetic atent.

La adult apariția ataxiei ca simptom principal se observă în mixem. Aproape 1/3 din cazuri au tulburări ataxice tranzitorii și mai puțin tulburări ale mișcărilor alternative și de coordonare la nivelul membrelor. Ataxia acută este asociată cu hipotermie, bradicardie, mioză, edeme palpebrale etc.

Terapia substitutivă ca tiroidă înlătură tulburările ataxice la această categorie de bolnavi.

Sindrom cerebelos cu caracter acut apare și în encefalopatia Wernicke sau în alte sindroame carentiale, intoxicații cronice alcoolice sau medicamentoase cu particularitatea că debutul este mai puțin brusc, simptomele mai puțin severe, iar vârsta de debut mult mai mare.

Atacurile ischemice ale cerebelului sau în teritoriul nucleilor vestibulari pot determina apariția sindromului cerebelos acut, de obicei unilateral sau sindromul vertiginos labirintic acut în cursul insuficienței circulatorii cerebrale vertebro-bazilare.

Ataxii vestibulare acute apar în caz de boala Ménière sau în cursul bolilor cronice ale urechii interne și a nervului auditiv. Nistagmusul din ataxia labirintică diferă de cel cerebelos; componenta lentă este de aceeași parte, cea rapidă de partea opusă leziunii. Insuficiența circulatorie vertebro-bazilară prin proces vascular sau osos articular, laxitatea crescută la nivelul articulației atlanto-occipitală poate duce la apariția ataxiei acute cu sau fără alte semne de suferință din partea trunchiului cerebral [diplopie, dizartrie, paretezii, hipotonie musculară acută (drop-atak) sau semne piramidale fruste, bilateral].

Extrem de rar migrena poate provoca ataxii sau episoade confuzive ușoare în faza inițială a atacului migrenos.

Hipoglicemia și porfirie acută intermitentă pot produce și ataxie acută.

Paralizia familială periodică, diskaliemiile sînt considerate adeseori ataxii acute deși atacul este precedat de oboseală și dureri musculare iar imprecizia în mișcări este consecința deficitului motor și hipotoniei marcate, cu caracter progresiv,acompaniate de abolirea reflexelor osteotendinoase și interesarea (în grade variabile) respirației și fonației.

În aceste cazuri examenele biochimice sînt extrem de utile pentru precizarea naturii tulburării metabolice care poate produce o astfel de simptomatologie neurologică și a o diferenția de ataxia paroxistică familială.

În puține cazuri scleroza multiplă sau alte boli demielinizante pot avea ca sindrom principal ataxia și disartria acută cu tendință la repetare. Atacurile însă sînt foarte scurte, de cîteva minute sau secunde și se acompaniază de alte semne piramidale sau cerebeloase fruste sau manifeste.

Degenerescenta hepatolenticulară uneori se manifestă clinic, la debut, numai prin ataxie și tremurătură intențională (Biémond, 1970) cu bruschete crescute fără a provoca însă atacuri de ataxie. Examenul de laborator (ceruloplasmina, determinarea concentrației cuprului în sînge și urină, aminoaciduria) sînt necesare în formele de debut în care factorul genetic lipsește.

În orice caz de ataxie acută care are tendință să se repete, medicul trebuie să facă un examen clinic și de laborator amănunțit, pentru a preciza condițiile de apariție și evoluție a sindromului cerebelos acut. Dis-

funcția cerebeloasă acută proprie multor boli neurologice, poate fi determinată și de absența unui factor determinat genetic a cărui natură biochimică nu e precizată încă, dar în lipsa căruia cerebelul este vulnerabil la noxe.

6.22.2. ATAXII CRONICE PROGRESIVE

6.22.2.1. EREDOPATIA ATACTICĂ HEMERALOPICĂ POLINEURITIFORMĂ (BOALA REFSUM)

Boală degenerativă ereditară cu depozite de acid fitanic descrisă de către Refsum în 1945. Din punct de vedere clinic, semiologic a fost definită ca o eredopatie ataxică polineuritiformă care cuprinde: ataxie și semne cerebeloase, polinevrită predominantă la nivelul membrelor inferioare, atrofie musculară în teritoriul polinevritic, disociere albuminocitologică cu hiperalbuminorahie, retinopatie pigmentară, hemeralopie cu reducerea concentrică a câmpului vizual, anomalii pupilare, tulburări de auz, de miros, alterații osoase sub formă de displazie epifizară simetrică, alterații electrocardiografice, modificări cutanate de tip ihtioziform.

Istoric. Refsum în 1945 într-o scurtă monografie caracterizează manifestările unui nou sindrom clinico-genetic. Viets (1947) utilizează pentru prima dată termenul de „boală Refsum“. În evoluția bolii poate apare opacitate în cristalin și cataractă. Inițial, Refsum a insistat asupra unor relații ale sindromului respectiv cu grupul eredoataxiilor, pe de o parte, și cu atrofia musculară progresivă tip Charcot-Marie-Tooth, pe de altă parte. El credea în posibilitatea unui tip obscur de lipidoză.

Cammermeyer, 1946, a semnalat încălcarea cu grăsime a celulelor leptomeningiene și a epiteliului plexurilor coroide. Cammermeyer, Haymaker și Refsum, în 1946, găsesc și leziuni caracteristice de polinevrită hipertrofică progresivă, element subliniat de asemenea în observațiile lui Reese, Bareta. Ulterior s-a descris și retinopatia pigmentară, element care a situat acest sindrom în rîndul eredoataxiilor. În 1963, Klenk și Kahlke au descoperit în urina și extractele de organe ale acestor bolnavi, prezența în concentrație mare a unui acid gras neobișnuit. Kahlke și Richterich (1965) izolează și identifică complet produșii de stocaj sugerînd o lipidoză.

În 1965, autorii americani Baum, Tannenbaum și Kolodny, făcînd o trecere în revistă a literaturii asupra acestei boli, au strîns 35 de observații, dintre care 29 au fost comunicate în 1960 de către Refsum însuși. După Klenk și Kahlke (1963), la acești bolnavi există o perturbare la nivelul lipidelor serice, semnalînd o concentrație neobișnuit de crescută în plasmă și urină a unor acizi cu lanț anormal ramificat și anume acidul fitanic (3, 7, 11, 15-tetrametilhexadecanoic). Autorii au găsit în ficatul primului pacient studiat clinic și la necropsie acidul fitanic într-un bilanț seric de 50% din totalul de acizi grași, concomitent cu o creștere a lipidelor și în rinichi. După alte determinări, ei stabilesc că la acești bolnavi bilanțul plasmatic al acidului fitanic ar varia între 3 și 25% din totalul acizilor grași.

Acidul fitanic, descoperit cu ajutorul cromatografiei cu gaz lichid, este format dintr-un lanț anormal de acizi grași, fiind un acid monocar-

boxilic în C_{20} , cu lanț lung saturat și ramificat. Denumirea lui vine de la legătura evidentă dintre formula lui chimică și cea a fitolului, un alcool foarte răspândit în natură (el constituie lanțul lateral al moleculei de clorofilă).

De la geranil-geranil-pirofosfat, după eliminarea grupului pirofosfat și după reducerea celor 4 ligaturi duble ale sale și oxidarea funcției alcool al acidului carboxil, se poate forma acidul fitanic, după cum reiese din fig. 226.

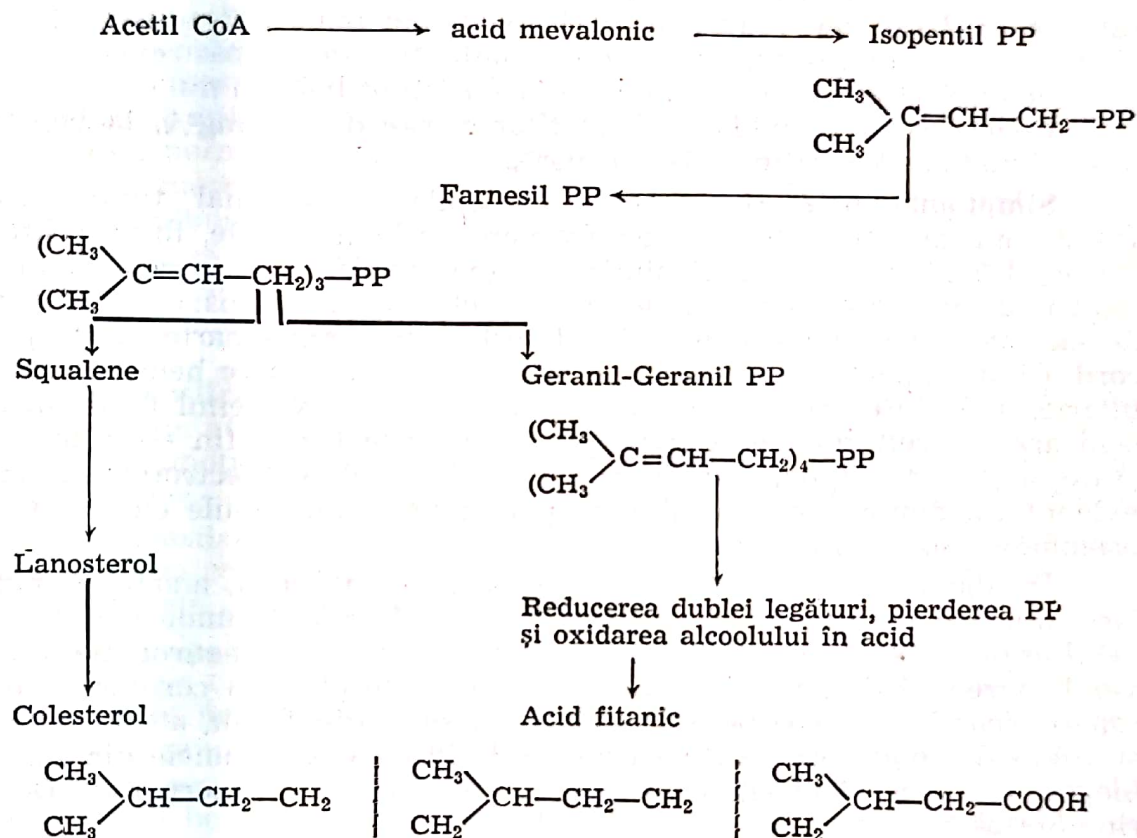


Fig. 226 — Formarea acidului fitanic.

La mamifere, în condiții obișnuite, nu se formează geranil-geranil-pirofosfat în cantități semnificative, ci numai o eroare genetică poate determina sau accentua această cale prin inhibarea condensării farnesil-pirofosfatului cu el însuși, condensare care în mod normal duce la formarea squalenerului, care trece în mod obișnuit prima etapă de lanosterol în coolesterol. Dacă această tulburare se însoțește și de blocarea metabolică a procesului de degradare a acidului fitanic, are loc o acumulare a acestui produs. Calea de oxidare a acidului fitanic nu este bine stabilită și nu se cunoaște exact natura defectului enzimatic. Steinberg conchide că acidul fitanic acumulat în boala Refsum este în primul rând de origine exogenă. Eldjard, Try și Stokke arată că există 2 căi de degradare pentru acidul fitanic, una din ele însă rămâne intactă și una este foarte apropiată în unele puncte cu degradarea acidului 3, 6-dimetiloctanoic, care este complet blocată.

Deci, în mod alternativ și inegal, ritmul de degradare al acidului fitanic este slăbit.

Richterich (1965) susține că boala este produsă de o singură genă recesiv-autozomală. O genă care a suferit o mutație, o genă mutantă produce un deficit enzimatic de α -hidroxilază a acidului fitanic.

Studiul proprietăților metabolice și enzimatică a culturilor de fibroblaști din biopsia cutanată obținută de la acești bolnavi relevă o scădere accentuată a capacității de oxidare a acidului fitanic, rata oxidației fiind de 30%. Cu ajutorul acestei metode se pot depista și heterozigoții la care rata de oxidație este redusă la 50%. Se poate pune diagnosticul și „in utero”; cultura de țesuturi din lichidul amniotic normal păstrează capacitatea de oxidare a acidului fitanic, iar cea a feților bolnavi nu.

Concentrația normală de acid fitanic este de 0,4 mg%, la bolnavi înregistrându-se valori între 7—11 mg%.

Simptomatologie. Boala apare în copilărie sau mai târziu între 10—30 ani, debutul este insidios, frecvent cu hemeralopie, ihtioză, hipocuzie, dificultate la mers. Evoluția este extrem de lentă, înregistrându-se remisiuni cu aparența de vindecare. Se observă exacerbari în perioada de sarcină, după cum s-a semnalat destul de frecvent moarte subită prin cord. Când semnele oculare sînt pe prim plan clinic apare hemeralopie și ulterior îngustarea concentrică a cîmpului vizual. Examenul fundului de ochi arată o retinită pigmentară, pigmentul este foarte fin — aspect de „sare și piper”; papilele sînt uneori palide și gălbui. Electroretinograma evidențiază diminuarea sau absența potențialelor din celule cu conuri și bastonașe, aspect întîlnit și în lipidoze.

În aproximativ 1/3 din cazuri se observă cataractă, anomalii pupilare. Mușchii irisului pot fi infiltrați cu acid fitanic de unde rezultă tabloul argiloid. Se adaugă tulburări de sensibilitate de tip neuropatie la nivelul extremităților. Sensibilitatea profundă este afectată constant. Neuropatia seamănă cu cea peronieră tip Charcot-Marie-Tooth, atrofii distale și viteza de conducere foarte scăzută (sub 10 m/sec). La unele din cazuri biopsia arată nervi măriți de volum ca în neuropatia hipertrofică Dejerine-Sottas.

Reflexele osteotendinoase se modifică — diminuează pînă la dispariție.

Obișnuit în acest stadiu se manifestă sindromul cerebelos, bolnavul este ataxic, dismetric, mișcările alternative se fac mai lent, scrisul, vocea se modifică, iau caracter cerebelos.

Ataxia este accentuată, mult mai gravă decît tulburările de sensibilitate și deficitul muscular. Ea poate fi primul simptom.

Se observă în unele cazuri nistagmus de intensitate redusă și deficit de auz semnalîndu-se leziuni degenerative în nucleii cohleari și vestibulari (Reese și Bareta, 1950) și destul de frecvent hiposmie sau anosmie (50% din cazuri).

Aparatul cardio-vascular este în suferință. În cord se depozitează acid fitanic și ulterior apar anomalii electrografice cu semne clinice de *angor pectoris* sau tulburări de ritm. Se înregistrează frecvent morți subite.

Modificările cutanate de intensitate variabilă se întîlnesc mai ales la copii sau adolescenții tineri.

Cu ajutorul microscopiei electronice s-a constatat că modificările keratinizării ihtiosiforme din boala Refsum prezintă două aberații distinctive față de sindromul ihtiozei vulgare cu transmitere autozomal-dominantă sau recesivă legată de sex (Lamprecht și Kahlke, 1974).

Dintre modificările scheletice mai caracteristică este nede dezvoltarea oaselor metacarpiene și falangei a 2-a sau toate falangele degetului al doilea la picior, mai rar cifoză.

Psihic, bolnavul prezintă o dezvoltare mai lentă și o deteriorare mentală în timp, favorizată și de deficitul de vedere și auz.

Examen de laborator. În afara creșterii valorii acidului fitanic în ser nu se găsesc alte modificări tipice. Examenul LCR relevă o hiperalbuminorahie între 1—5 g% sau chiar mai mult în timp ce numărul de celule este normal. Studiul electroforetic al proteinelor din LCR arată că în cea mai mare măsură ele sînt proteine de tip 4 S care se deplasează cu fracțiunea albuminică. S-a observat un paralelism între severitatea hiperalbuminorahiei și a leziunilor cutanate. Examenul EMG arată semne de suferință a neuronului motor periferic cu potențialele de fibrilație și creșterea incidenței potențialelor polifazice cu durată prelungită (15—20 msec).

Diagnosticul de boală Refsum se bazează pe asocierea celor 4 simptome majore: ataxia, neuropatia cu hiperalbuminorahie, tulburarea de vedere cu retinopatia pigmentară și modificările cutanate cu semnul biochimic major — creșterea concentrației acidului fitanic în sînge și țesuturi.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu afecțiuni cu evoluție lentă care prezintă concomitent tulburări de vedere, auz, ataxie, neuropatii, leziuni cutanate ihtioziforme, astfel cu:

— boala Kearns-Sayre (1958): retinită pigmentară cu oftalmoplegie externă, bloc cardiac, ataxie cerebeloasă, eventual surditate, întârziere în creștere fără modificarea concentrației acidului fitanic. Cînd debutul este insidios și predomină parezele periferice diagnosticul diferențial se face cu atrofia peroneală Charcot-Marie-Tooth. Cînd ataxia este principalul simptom cu boala Friedreich, ataxia telangectazia (deficiența IgH) cu sifilisul, tabesul.

În forma subacută, se va face cu sindromul Guillain-Barré sau cu polineuropatia intermitentă ori chiar cu porfirina; cu abetalipoproteinemia (sindromul Bassen-Kornzweig) la care ataxia este pe prim-plan, iar tulburările periodice sînt minime, retinita pigmentară nu este importantă sau tipică, steatoreea și hipocolesterolemia, precum și absența β -lipoproteinelor și akantocitoza hematiilor pledează pentru această boală;

— sindromul Flynn-Aird (sindrom neuro-ectodermal), o boală ereditară cu transmitere dominantă, caracterizată prin surditate bilaterală, miopie, ataxie, retinită pigmentară, epilepsie, diminuare psihică, nevralgii periferice, sclerodermie, disfuncție adenohipofizară, diabet zaharat; cu LCR și concentrația acidului fitanic normale;

— sindromul Cokayne-Neill-Dingwall, caracterizat prin dwarfism, microcefalie, deficit mental, degenerare retiniană, cataractă, ataxie, mișcări involuntare și modificări cutanate și scheletice;

— sindromul Werner la adult: sclerodermie, cataractă, progerie, ataxie, atrofii musculare, hipogonadism, osteoporoză, arterioscleroză care se termină cu atrofie generală ceea ce sugerează neuropatia periferică;

— sindromul Hallgren: ataxie, surditate, retinită pigmentară, sindrom vestibulo-cerebelos;

— eritrokeratodermia (Giroux și Barbeau, 1972), un sindrom neurocutanat, care se transmite autozomal-dominant, leziunea cutanată apare după naștere și este de aspect papuloscuamos; ulterior ataxia cu ROT exagerate, tulburări care au tendința să dispară la 25 de ani și să reapară la 40, sub formă de neuropatie, cu ROT scăzute, ataxie, disartrie, surditate uneori.

Tratament. Prin analogie cu tratamentul fenilcetonuriei, s-a încercat să se modifice dieta acestor bolnavi, în sensul restrîngerii precursorilor acidului fitanic din alimentație. S-a urmărit astfel pe de o parte să se stabilească dacă acidul fitanic acumulat are o origine exogenă și pe de altă parte dacă blocarea în metabolism este incompletă prin atenuarea unei singure căi de degradare. Reducerea aportului de fitol și acizi grași produce în primele luni o foarte mică scădere a concentrației acidului fitanic în plasmă; ulterior se realizează însă o scădere progresivă pînă la 1/4 din valoarea inițială (Eldjard și Steinberg).

Dieta aplicată nu a dus la rezultatele scontate, un singur bolnav a beneficiat de o ameliorare clinică în cursul unui an de dietă specială, ceea ce a favorizat emiterea următoarei ipoteze: prin încorporarea de componente de lanțuri ramificate în mielină se produce o deformare a structurii ei, iar membrele devin instabile. Experimental, alimentația la animale cu fitol sau acid fitanic nu produce totuși vreo modificare în structura și funcția nervilor.

Descoperirea acidului fitanic în abundență în ser, urină și viscere a crescut desigur interesul teoretic pentru izolarea bolii Refsum dintr-un grup complex de afecțiuni genetice a sistemului nervos, care pot avea o oarecare asemănare semiologică. În acest sens Bonduelle a studiat boala Dejerine-Sottas, amiotrofia Charcot-Marie și anumite retinite pigmentare, dar nu a găsit o concentrație anormală a acidului fitanic. De asemenea, Gilroy, după studiul a 6 cazuri de polinevrită hipertrofică și Eldjard în boli variate ca: idiozii amaurotice, sindrom Marinescu-Sjögren și retinite pigmentare, ajung la rezultate asemănătoare.

Această curioasă boală, deși are o descriere clinică completă, devenită clasică, ridică și pe mai departe probleme de diagnostic și diagnostic diferențial, dar mai ales de diagnostic etiologic și patogenetic.

6.22.2.2. A-BETALIPOPROTEINEMIA (SINDROMUL BASSEN-KORNZWEIG)

În 1950 Bassen și Kornzweig descriu două cazuri de ataxie progresivă, retinită pigmentară și eritrocite „cu spini“, modificare denumită de ei acantocitoză.

În 1958 Jampell și Falls constată hipocolesterolemia și Salt (1960) abetalipoproteinemia în sînge.

Boala debutează în copilărie prin tulburări digestive de malabsorbție, nesiguranță în mișcări și ataxie accentuată mai tîrziu. Ordinea apariției simptomelor ar fi: 1) digestive; 2) hematologice; 3) neurologice.

Examenul anatomopatologic arată leziuni degenerative în cerebel la nivelul celulelor Purkinje și al celor granulare, la nivelul neuronilor motori

medulari și ai coloanei Clarke, cât și la nivelul fasciculelor spino-cerebeloase. La nivelul retinei se constată atrofia maculei.

Tulburările neurologice se instalează progresiv: tulburări de coordonare, deficit motor și atrofii musculare cu diminuarea reflexelor osteotendinoase dar cu reflex plantar în extensie. Tulburările de vedere prin retinita pigmentară duc la orbire în decada a II-a a vieții când bolnavul este imobilizat la pat.

Examenle de laborator sînt caracteristice: scăderea colesterolului, a fosfolipidelor totale și a trigliceridelor din singe. Lipoproteinele plasmatice sînt foarte scăzute sau lipsesc. Electroforetic se constată lipsa fracțiunii globulinelor β .

Mecanismul patogenic al acestei boli ar fi explicat prin deficitul în sinteza proteolipidelor esențiale care intră în constituția membranelor celulare, care rezultă din defectul de absorbție și transfer al lipidelor la nivelul mucoasei intestinale.

Modificările hematiilor se datoresc lipsei proteolipidelor din structura membranei celulare. Mecanismul leziunilor sistemului nervos nu este elucidat, posibil să fie secundare deficienței proteolipidelor esențiale din creier în perioada de creștere.

6.22.2.3. ATAXIA TELANGECTAZIA (BOALA LOUIS-BAR)

Boală degenerativă ereditară caracterizată anatomic printr-o atrofie cerebeloasă și clinic prin ataxie cerebeloasă progresivă, asociată în timp cu telangectazia conjunctivei bulbare și a tegumentelor, bronșiectazii și infecții recurente pulmonare.

Examenul anatomopatologic arată o atrofie marcată a cerebelului, mai ales a vermisului cu dispariția celulelor lui Purkinje și diminuarea numărului celulelor granulare și relativa conservare a nucleilor cerebelului. În rest sistemul nervos nu este afectat. Sporadic s-au semnalat leziuni de tipul pierderii neuronale în substanța cenușie din regiunea lobului frontal și proliferare glială în substanța albă. Venele cerebelului și leptomeningelui obișnuit sînt foarte dilatate.

Telangectaziile sau venectaziile conjunctivale nu afectează niciodată corneea. Ele se găsesc și la nivelul tegumentelor pe fața dorsală a nasului, cu aspect de aripi de fluture, sau la nivelul urechilor, gîtului, feței anterioare a cotului și genunchiului.

La nivelul plămînului există bronșiectazii caracteristice. Pot fi observate și alte anomalii: hipogonadism, nanism, spina bifidă, hipospadias, picior ecvin.

Modul de transmitere este autozomal-recesiv.

Istoric. În 1971 Louis-Bar a descris această formă de atrofie cerebeloasă semnalată în 1926 de Syllaba și Henner.

Boder și Sedjwick, în monografia lor „Ataxia telangectazică”, care cuprinde 100 de cazuri publicate în literatură, semnalează răspîndirea bolii pe toate continentele.

Simptomatologie. Boala apare la copii între 2 și 6 ani cu următoarea ordine: ataxie progresivă, cu mers dificil ataxic și mișcări coreiforme sau atetoide în timpul ridicării din pat (apreciate la 80% din cazuri), însoțite uneori și de mioclonii sau mișcări distonice. Faciesul copilului

devine amimic, ia aspectul de mască, saliva se prelinge din gură, capul se mobilizează greu, mișcările fiind alterate și mai mult de o tulburare particulară de vedere rezultă din „apraxia oculară”; motilitatea globilor oculari este păstrată, dar mișcările sînt mai lente și sacadate. După cîțiva ani (circa 2—4) apar telangectaziile la nivelul mucoasei conjunctivale, care nu afectează corneea, și mai puțin la nivelul tegumentelor feței, toracelui, antebrațului și foarte rar la nivelul genunchilor.

Infecțiile respiratorii și sinuzitele recurente atrag atenția asupra modificărilor mucoasei bronhiilor și a sinusurilor și rezistenței scăzute față de infecții.

Toți copiii au o rezistență diminuată la infecții datorită unei deficiențe imunologice, secundară anomaliilor generale ale sistemului limforeticular cu capacitatea imunitară celulară foarte scăzută.

Tonusul muscular este scăzut și adeseori se asociază atrofii musculare distale cu modificări ale poziției plantelor (picior *varus equinus*).

Boala evoluează progresiv și malign. Ataxia progresează, infirmizînd bolnavul după cîțiva ani; creșterea încetinește, infecțiile respiratorii se succedă, din ce în ce mai frecvent, producînd bronșiectazie. Se observă și o deteriorare intelectuală progresivă. Evoluția este în medie de 5—10 ani.

Examen de laborator. Examenul serologic a pus în evidență modificări imunologice, o disproteinemie cu scăderea globulinelor *gamma* și *alfa*, mai ales a α_1 — A — globulinelor și mai puțin a α_2 — M — globulinelor. S-a precizat că în mod constant există o disgammaglobulinemie atît în ser, cît și în secrețiile căilor respiratorii și ale mucoasei sinusurilor. Timusul este foarte mult redus sau nu se poate deloc evidenția. Bolnavii au o mare posibilitate de malignizare limfocitară (Peterson și Ketty, 1960).

Cromatograma acizilor aminați a pus în evidență un vîrf situat înaintea benzii de metionină. El ar corespunde unei peptide care prin hidroliză se scindează în prolină și hidroxiprolină (Pelc și Vis, 1960).

Disgammaglobulinemia poate fi pusă în evidență înaintea apariției telangectaziilor și uneori la jumătate din numărul membrilor de familie normali.

În ceea ce privește cariotipul, unii autori l-au arătat normal, alții au găsit un cromozom de mărime anormală, fiind produs prin translarea brațului lung al cromozomilor grupului 13—15, părinții avînd un număr normal de cromozomi.

Diagnosticul bolii este dificil la debut, pînă la apariția telangectaziilor, sau dacă este asociată cu altă ataxie degenerativă ereditară.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu hipoplazia cerebelului și malformația Arnold-Chiari.

Boala Friedreich, care apare mai tîrziu, nu are telangectazii, mișcări atetozice și infecții respiratorii recurente, dar prezintă în plus cifoscolioză, semne din partea cordoanelor posterioare, semne piramidale și picior scobit.

Tumorele cerebeloase, destul de rare, pot pune probleme, făcînd necesară observația neurologică, oftalmologică și scintigrafică în servicii de specialitate.

Bolile prin erori înnăscute de metabolism, teaurizmozele, bolile lizozomale, diversele intoxicații sau infecții pot debuta prin semne cere-

beloase. Apar acut sau subacut, au tendință la remisiune și nu se însoțesc de leziuni ale mucoaselor și tegumentelor, de absența sau reducerea imunoglobulinelor (IgA).

Elementele care susțin diagnosticul de ataxie telangectazică, sînt leziunile vasculare la nivelul conjunctivei și tegumentelor, infecțiile pulmonare și sinuzale recurente, modificările particulare cerebeloase și caracterul familial al bolii

Prognosticul este grav: nu există un tratament specific, copilul decedînd înainte de adolescență.

BIBLIOGRAFIE

- ADAMS R., VAN BOGAERT L., VAN DER FECKEN H. — *Psychiat. Neurol.*, 1961, 142, 219—259.
- AFOSTINI L., ALESSANDRI L. — *Rev. neurol.*, 1954, 24, 3, 472—476.
- AKELAITIS A. J. — *Amer. J. Psychiat.*, 1938, 94, 1 115—1 137.
- ALAJOUANINE T., SCHERRER J., CONTAMIN F., MARTEAU R., CALVET J. — *Rev. neurol.*, 1955, 93, 577—581.
- AMINOFF M. J. — *Brain*, 1972, 95, 749—760.
- ANDERMANN F., COSGROVE J. B. R., LLOYD-SMITH D., WALTERS A. M. — *Neurology (Minneap.)*, 1959, 9, 211—215.
- ARING C. D. — *J. nerv. ment. Dis.*, 1940, 92, 448—470.
- BAKKER S. P. — *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1924, 89, 213—246.
- BARON D. N., DENT C. E., HARRIS H., HART E. W., JEPSON J. B. — *Lancet*, 1956, ii, 421—428.
- BASSEN F. A., KORNZWEIG A. L. — *Blood*, 1950, 5, 381—387.
- BECKER P. E. — *Human Genetik*, vol. V/1, G. Thieme, Stuttgart, 1966.
- BERGAMASCO B., BERGAMINI L., MUTANI R. — *Epilepsia (Amst.)*, 1967, 8, 271—281.
- BERGOUIGNAN M., ARNE L., LOISEAU P. — *Rev. neurol.*, 1958, 98, 695—699.
- BERNARD-WEIL E., ENDTZ L. — *J. — Presse méd.*, 1962, 70, 524—526.
- BIEMOND A. — *Brain Diseases*, Elsevier Publ. Comp., Amsterdam, 1970.
- BLASS J. P., AVIGAN J., UHLENDORF B. W. — *J. clin. Invest.*, 1970, 49, 423—432.
- BLASS J. P., KARK P., MENON N. K. — *New Engl. J. Med.*, 1976, 295, 62—67.
- BODECHTEL G., SCHRADER A. — *Handb. der Inn. Medizin*, ed. a IV-a, vol V/2, Springer, Berlin, 1953.
- BOLLER F., SEGARRA J. M. — *Europ. Neurol.*, 1969, 2, 356—373.
- BONDUELLE M., BOUYGUES P., LORMEAU G., DELOUX G. — *Rev. neurol.*, 1966, 115, 933—942.
- BOSTROEM A., SPATZ H. — *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.*, 1928, 48, 560—561.
- BOUDAI P., GALACTION-NITSELIA O., GOURIA E. — *Zh. Neuropat. Psikhiat.*, 1965, 65, 1 139—1 142.
- BOUDIN G., BARBIZET J., PEPIN B., WIART J. — *P. — Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1960, 76, 908—912.
- BOUDIN G., GROSSIORD A., GUILLARD A., MIKOL J., LACERT P. — *Rev. neurol.*, 1972, 127, 441—456.
- BOUTTIER D., RAVERDY P., SOULAS M., SIGWALD J. — *Rev. neurol.*, 1964, 110, 527—530.
- BOYAZIS R. M., HARIGA J., MYLE G. — *Encéphale*, 1958, 57, 499—514.
- BRADSHAW J. P. P. — *Brain*, 1954, 77, 138—157.
- BROWN J. R. — *Disease of the Cerebellum*. In: „Clinical Neurology“ (ed. Baker A. B.), vol. III, Harper Brothers, New York, 1962, p. 1 407.
- CAMMERMEYER J., HAYMAKER W., REFSUM S. — *Amer. J. Pat.*, 1954, 30, 643—644.
- CARPENTER M. B. — *Neurology (Minneap.)*, 1957, 7, 427—437.
- CARPENTER S., SCHUMACHER G. A. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1966, 14, 82—94.
- CARTER H. R., SUKAVAJANA C. — *Neurology (Minneap.)*, 1956, 6, 876—884.

- SMITH J. K., GONDA V. E., MALAMUD N. — *Neurology (Minneap.)*, 1958, 8, 205—209.
- SPILLAIN J. — *Brain*, 1940, 63, 3, 275—291.
- STEINBERG D. — *Science*, 1967, 156, 1740—1742.
- ȘERBĂNESCU G., ȘERBĂNESCU C. — *Neurologia (Buc.)*, 1964, 9, 5, 447—452.
- THIEBAUT F., LEMOYNE J., GUILLAUMAT L. — *Rev. neurol.*, 1961, 104, 152—154.
- THORPE F. T. — *Brain*, 1935, 58, 97—114.
- TODOROV A. — *J. Génét. hum.*, 1965, 14, 1—30.
- TÖREL F. — *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1952, 188, 328—338.
- TYRER J. H., SUTHERLAND J. M., EADIE M. J. — *Rev. neurol.*, 1964, 110, 406—410.
- VALLAT J. N. — *Rev. neurol.*, 1957, 96, 75—81.
- VAN BOGAERT L. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1946, 9, 125—127.
- VAN BOGAERT L. — *J. belge Neurol. Psychiat.*, 1947, 47, 268—286.
- VAN BOGAERT L. — *Acta neurol. belg.*, 1948, 48, 308—329; 339—379.
- VAN BOGAERT L., BERTRAND I. — *Rev. neurol.*, 1929, 1, 165—178.
- VAN BOGAERT L., BERTRAND I. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1946, 9, 125—157.
- VERHAART W. J. C. — *Folia-psychiat. neerl.*, 1954, 57, 162.
- VOGT C., VOGT O. — *J. Psychol. Neurol. (Lpz.)*, 1942, 50, 161—524.
- VOLPE R., METZLER W. S., JOHNSON M. W. — *J. clin. Endocr.*, 1963, 23, 107—115.
- WADIA N. H., SWAMI R. K. — *Brain*, 1971, 94, 359—374.
- WALSH F. B. — *Clinical Neuro-ophthalmology*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1947.
- WATSON C. W., DENNY-BROWN D. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1953, 70, 151—168.
- WEINER L. P., KONIGSMARK B. W., STOLE J., MAGLADERY J. W. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1967, 16, 364—376.
- WELTE E. — *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1939, 109, 649—698.
- WHITE J. C. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1969, 20, 276—280.
- WINKLER C. — *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 1923, 13, 684—702.
- YOUNG R. R., AUSTEN K. F., MOSER H. W. — *Medicine (Baltimore)*, 1964, 43, 423—433.
- ZEMAN W., DONAHUE S., DYKEN P., GREEN J. — The Neuronal Ceroid-lipofuscinoses (Matten-Vogt Syndrome). În: „Handbook of Clinical Neurology“ (ed. Vinken P. J., Bruyn G. W.), vol. X, North-Holland Publ. Comp., Amsterdam, 1970, p. 588—679.

6.23. BOLI DEGENERATIVE ALE NEURONULUI MOTOR

6.23.1. ATROFIA MUSCULARĂ SPINALĂ PROGRESIVĂ (BOALA ARAN-DUCHENNE)

O boală degenerativă a adultului produsă de suferința neuronului motor periferic, care se manifestă clinic sub forma de deficit motor și amiotrofii distale ale membrelor, care se extind proximal, cuprinzând, în final, mușchii paravertebrali, respiratori și, uneori, mușchii inervați de nervii motori bulbari. Boala apare în decada a patra a vieții și are caracter sporadic; în literatură există doar câteva cazuri familiale.

Incidența ei este rară, de 0,4 la 100 000 de locuitori, fiind mai frecventă la bărbați. Având o evoluție foarte lentă, este compatibilă cu o durată lungă a vieții.

Istoric. În 1850 Aran descrie o boală nouă pe care o denumește „atrofie musculară progresivă“ bazându-se pe 10 cazuri observate, împreună cu Duchenne. Autorul a descris foarte amănunțit semnele clinice, cu precădere fasciculațiile, descoperind caracterul neurogen al atrofiei-

lor musculare, spre deosebire de Duchenne și alți autori contemporani, care erau adepții teoriei originii musculare a bolii. Studiile anatomice (Cruveilhier, 1853) au clarificat originea neurală a bolii, prin evidențierea leziunilor degenerative la nivelul neuronilor motori medulari.

Charcot (1869), în expunerea sa asupra sclerozei laterale amiotrofice, a arătat caracterul diferit al acesteia față de boala descrisă de Aran. Mai târziu s-a pus problema autonomiei bolii față de scleroza laterală amiotrofică și paralizia bulbară progresivă, care dăinuiește și azi.

În 1908 Marie, prin descrierea formei intermitente „pseudopolinevritică de scleroză laterală amiotrofică”, a atras atenția asupra existenței formelor de atrofie musculară progresivă la adult cu debut atipic. Mai târziu (sec. al XX-lea) boala capătă denumirea inadecvată de poliomielită anterioară cronică, denumire contestată de Marburg (1936).

În prezent cele două opinii, unicistă și distinctivă față de scleroza laterală, amiotrofică, continuă să se confrunte, dar lipsind argumentul decisiv, cel etiopatogenic, ele sînt considerate tot separat.

Examen anatomopatologic. Pe secțiunea medulară se pun în evidență micșorarea coarnelor anterioare, mai importantă în regiune cervicală și lombară și, corespunzător, subțierea rădăcinilor anterioare. Procesul degenerativ este cantonat la nivelul neuronilor motori medulari

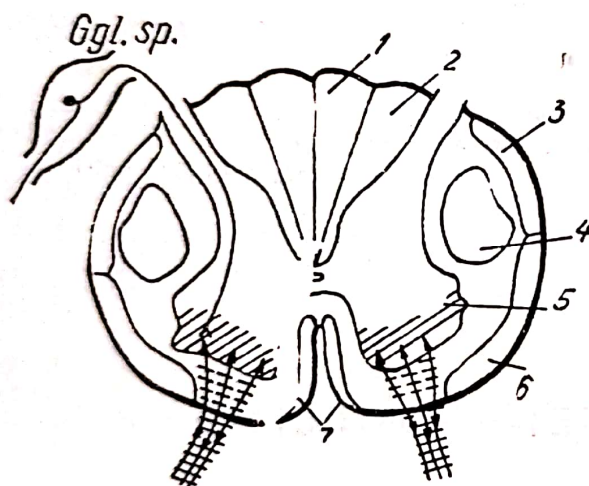


Fig. 227 — Schema leziunilor (zonele hașurate) în atrofia spinală progresivă (boala Aran-Duchenne):

1 — fasciculul Goll; 2 — fasciculul Burdach; 3 — fasciculul spino-cerebelos direct; 4 — fasciculul piramidal lateral; 5 — cornul anterior; 6 — fasciculul spino-cerebelos încrucișat; 7 — fasciculul piramidal ventral (direct); Ggl. sp. — ganglioni spinali.

Fig. 227). Se produce o pierdere neuronală progresivă evidențiable cu metoda cantitativă de numărare neuronală (Morisson, 1959) prin care se poate preciza gradul alterării neuronilor, care este inegală în coarnele anterioare. Neuronii motori au nucleul mărit și granulațiile Nissl alterate cu o cromatoliză periferică ce tinde să progreseze spre centrul neuronului care, aparent, nu are citoplasmă. Alți neuroni conțin vacuole, alții sînt goi. În formele cu evoluție rapidă a sclerozei laterale amiotrofice poate exista cromatoliză centrală. În forma familială a bolii s-au descris incluziuni de origine necunoscută. Nucleul se ratatinează și devine periferic, palid ca o umbră și dispăre. Pierderea neuronală este însoțită de o slabă reacție glială și degenerare lipoidică.

Microscopia electronică a pus în evidență, în interiorul neuronilor motori afectați, mari corpi hialini care conțin neurofibrile ce sugerează relația cu scleroza laterală amiotrofică tip Guam. Acești corpi hialini sînt diferiți de corpusculii sferoizi proximali ai axonului descriși într-un caz de scleroză laterală amiotrofică (Carpentier, 1968).

Existența degenerării fibrilare în boala neuronului motor nu este explicată; ea a fost găsită constant în atrofia musculară progresivă. În

unele cazuri s-a observat în coarnele anterioare glioză, cu astrocite hipertrofiate, chiar și în formele cu număr normal de neuroni, fără să se poată preciza dacă este o reacție primară sau secundară.

Modificări similare sau mai reduse se observă în celulele coloanei intermedio-laterale (care determină cianoza, tulburările trofice și senzația de frig la nivelul extremităților) și leziuni minore la nivelul căilor cortico-spinale. Fibrele nervoase motorii sînt ușor degenerate, ramificațiile terminale ale axonilor sînt mai subțiri; sinapsele pot fi păstrate dar multe joncțiuni neuro-musculare sînt lipsite de elementul presinaptic.

Fibrele musculare suferă un proces de degenerare neurogenă, au enzimele alterate, cele oxidative crescute, iar cele din cursul procesului de fosforilare diminuate. Multe fibre au și semne pseudomiopatie. Microscopia electronică arată o dezorganizare în zona centrală a miofibrilei, mitocondriile și particulele de glicogen sînt foarte puține, relevînd și componenta miogenă a atrofiilor. Explicația ar fi că denervarea severă, de lungă durată, duce la fibroză și ruperea fibrelor printr-un proces miopatic.

Vasele medulare au aspect normal, pînă în perioada cu risc crescut de arteoscleroză.

În sindromul neuronului motor de altă etiologie, se pot observa, în plus, infiltrate limfocitare la nivelul meningelui sau elemente inflamatorii la nivelul coarnelor anterioare (meningite, encefalite, carcinoame).

Etiologia este încă necunoscută. Prin analogie cu atrofiile musculare neurogene simptomatice sau secundare, au fost menționate: hipoxemia cronică cunoscînd dependența oxidativă a neuronilor mari motori și interneuronii din coarnele anterioare, dar vasele măduvei examinate la microscopul electronic au aspect normal atît în atrofia musculară progresivă cît și în scleroza laterală amiotrofică. Etiologia infecțioasă, susținută la finele secolului al XIX-lea, sifilisul, în special, prin reacția meningiană cronică, sau encefalomielitele virotice ar produce, secundar, suferința rădăcinilor anterioare, dar antecedentele bolnavilor nu au semnalat astfel de episoade patologice.

În ultimul timp infecțiile cu virus lent au fost sugerate de existența atrofiilor musculare spinale importante, constant întîlnite în boala Iakob-Creutzfeld.

Se discută mecanismul autoimun, pentru că în unele boli autoimune, lupus eritematos sau polimiozite, s-au constatat semne de degenerare la nivelul neuronului motor periferic. Dar în formele de scleroză laterală amiotrofică cu evoluție lentă ca și în amiotrofia spinală progresivă nu s-au găsit depozite de complexe imune sau alte modificări imunologice.

S-a dat mare amploare rolului factorului toxic: sărurile organice de mercur, pot produce leziuni ale neuronului motor, probabil prin reducerea concentrației de aminoacizi esențiali.

Plumbul, litiul, triortocresil-fosfatul sau manganul în condiție de hipercalcemie, pot afecta neuronul motor, dar aceste condiții care afectează accidental grupuri mari de oameni, nu sînt observate în antecedentele cazurilor sporadice de atrofia musculară progresivă cronică.

Observațiile din ultima perioadă au atras atenția asupra rolului factorilor metabolici, astfel: hipoglicemia, osteomalacia la gastrectomizați, mai ales, sau disfuncțiile pancreatice, diabetul zaharat, amiotrofiile spinale diabetice (Garland), intoleranța la glucoză ori altă condiție în care metabolismul insulinei este deficitar pot determina degenerarea neuronului motor spinal (vezi fig. 222 a, b). Patologia neuronului motor periferic se întregește și cu observația bolnavilor cu neoplasme la care atrofia musculară neurogenă nu este produsă de metastaze, de efectul toxic al medicației citostatice sau altor tulburări metabolice. În unele dintre aceste cazuri surprinderea unei reacții inflamatorii, la nivelul coarnelor anterioare medulare, a sugerat etiologia virală.

Cercetările de laborator sînt dificile, pentru că boala nu poate fi reprodusă la animale. Duchen (1966) a găsit o specie de șoarece la care o mutație autosomal recesivă a produs degenerarea neuronilor motori în prima lună de viață. Microscopia electronică a pus în evidență, în acești neuroni, vacuole foarte mari, rezultate din dilacerarea reticulului endoplasmic, observație care vine în sprijinul ipotezei alterării timpurii a fluxului axoplasmic în cadrul unor anomalii genetice.

Deoarece în atrofia subacută a neuronului motor (întîlnită în cadrul neuro-miopatiei canceroase) s-a pus în evidență un virus RNA de tip C, transmisibil (Gardner, 1973), cercetările actuale se axează pe studiul acestui tip de virus pentru elucidarea patologiei neuronului motor periferic care diferă de ceilalți neuroni, senzitivi sau chiar motori, de exemplu, cei ai nucleilor oculo-motori, care, în mod obișnuit, nu sînt afectați.

Simptomatologie (fig. 228). Debutul, insidios prin deficit și amiotrofii la mușchii mici ai mîinii predominant unilateral. Deficitul motor apare, mai întîi, la mușchiul opozant al policelui, apoi sînt prinși flexorul scurt, scurtul abductor, mușchii interosoși și adductorul policelui. Cînd atrofia cuprinde eminența tenară și mușchii lumbricali, policele este în același plan cu celelalte degete, prima falangă este în extensie și celelalte două în flexie, dînd aspectul de mîină în formă de ghiară sau simiană. Deficitul motor și atrofiile progresează lent spre braț afectînd și mușchii centurei scapulare. Atrofia este pronunțată la nivelul mușchilor subspinoși și redusă la nivelul mușchiului trapez care rămîne mult timp indemn. Există posibilitatea ca propagarea deficitului și atrofiei musculare să nu se facă din aproape în aproape, prinderea musculaturii centurii scapulare să apară după cea a eminenței tenare sau deficitul și atrofia de debut să prindă mușchiul deltoid supra- și subspinos, dințat cu propagarea descendentă spre braț sau mîină.

Musculatura membrelor inferioare este afectată mai tîrziu, amiotrofiile avînd aceeași topografie: inițial distală, cu prinderea mușchilor mici ai piciorului și apoi a mușchilor gambieri, cu propagare în sus.

Primele tulburări sînt mult timp neglijate; bolnavul sesizează tîrziu diminuarea forței musculare distale la membrele superioare. Progresiv, pierde precizia la mișcările mai complicate: de strîns și răsucire a degetelor, la deschiderea sau închiderea unui robinet, la încheiatul nasturilor, la scris — în general neîndemînare la prehensiune. Apariția cram-pelor musculare dureroase și a fasciculațiilor determină, de cele mai multe ori, bolnavul să solicite medicul. Într-un timp variabil atrofiile

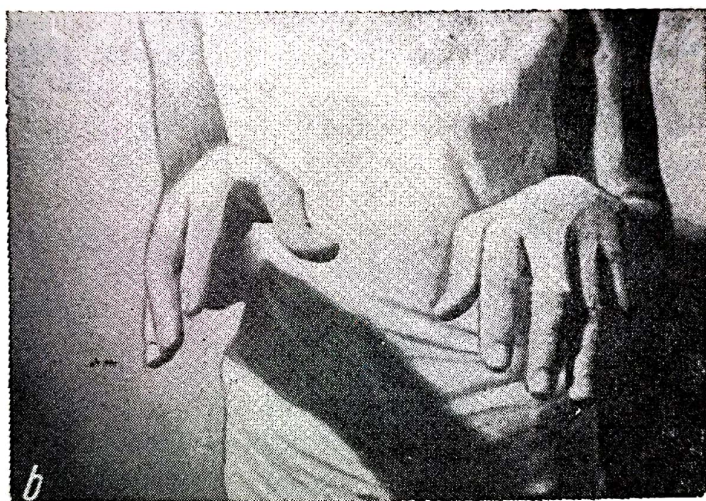


Fig. 228 — Boala Aran-Duchènne cu debut la 30 de ani.

membrelor superioare pot deveni extrem de accentuate dînd membrilor un aspect scheletic. La nivelul membrelor inferioare deficitul inițial situat în mușchii tibial anterior și extensor al halucelui va determina modificarea mersului care va deveni stepat. Boala evoluează foarte încet, bolnavul poate să se deplaseze multă vreme, în timp ce membrele superioare sînt complet paralizate. Atrofierea mușchilor centurii scapulare, a mușchilor paravertebrali, cervicali și tronculari anunță faza terminală.

Reflexele osteotendinoase sînt diminuate de la început, abolindu-se în teritoriile atrofiate.

Fasciculațiile sînt constante; ele au intensitate variabilă, sînt aproape continue și exagerate de frig și oboesală. Intensitatea lor nu este direct proporțională cu cea a procesului patologic neuronal.

Tonusul muscular este mult diminuat în teritoriul deficitar și frecvent se observă tulburări vegetative la extremitățile membrelor sub formă de cianoză, edem, hipotermie, hipsudorație.

Mușchii feței, ai masticăției și ai deglutiției nu sînt afectați.

Nu există tulburări de sensibilitate, reflexe patologice ori tulburări sfincteriene. Intellectul rămîne intact. Boala are tendință de a se opri în evoluție, fără să existe remisiuni propriu-zise. Uneori, în stadiul final, pot apare tulburări bulbare.

Examele de laborator de rutină, de obicei, nu arată modificări. Trebuie să se exploreze atent funcția pancreasului, toleranța la glucoză, funcția tiroidei, echilibrul ionic, calcemia, dozarea absorbției vitaminelor B₁₂ și D; se fac determinări imunologice pentru lupus eritematos în ser și LCR, control oncologic atent; radiografia cervicală, mielografia chiar, pentru eliminarea tumorii cervicale. Sînt necesare, de asemenea, examene toxicologice, dozări de metale grele, profirine și chiar biopsie musculară.

Examenul electromiografic. Se observă la nivelul mușchilor atrofiați un traseu de tip neurogen. În repaus muscular apar potențiale spontane de acțiune de hiperexcitabilitate a unei singure fibre musculare, cunoscut ca fenomen de fibrilație. Tot în mușchiul relaxat se observă activitatea involuntară a unităților motorii sub forma potențialelor de fasciculație care sînt sincrone în teritorii întinse, sincronizarea fasciculațiilor făcîndu-se în diverși mușchi inervați de același segment spinal (Norris, 1965). Traseul de repaus poate pune în evidență unde pozitive „în dinți de pieptene“, numite „potențiale pozitive de denervare“, în opoziție directă cu undele mari negative, produse de potențialele de acțiune de fibrilație.

La contracția musculară apare un traseu sărac în potențialele de unități motorii, cu ritm propriu accelerat. Amplitudinea și durata potențialelor de U.M. sînt mărite față de valorile normale. Se constată, de asemenea, în toate cazurile apariția potențialelor gigante de tipul oscilației unice și fenomenul de sincronizare a potențialelor gigante cu durată foarte anormală cu multiple vîrfuri mici pe unda principală (în mușchiul normal 10% din U.M. au potențiale de acțiune cu 4 vîrfuri distincte). Este mult mai ușor de a identifica o singură unitate motorie în neuropatie decît în miopatie pentru ca procesul de ramificare axonală cu creșterea U.M. produce în totalitate reducerea unităților motorii, anomalie

care duce la apariția de potențiale de acțiune izolate ale unei singure U.M. la efort muscular maxim.

Semnele EMG sînt cu atît mai exprimate cu cît atrofia musculară este mai pronunțată și evoluția bolii datează de mai mulți ani.

Diagnosticul se bazează pe caracterul lent-progresiv al deficitului și atrofiilor musculare distale, simetrice, abolirea reflexelor osteotendinoase și hipotonia din teritoriul muscular afectat, pe lipsa tulburărilor de sensibilitate, a reflexelor patologice și tulburărilor sfincteriene și, mai ales, pe examenul electromiografic care arată un traseu de tip neurogen cuprinzînd un grup mare de mușchi.

În stadiul inițial, cînd deficitul și atrofia musculară distală sînt unilaterale cu reducerea reflexelor osteotendinoase, crampe musculare, fără fasciculații, diagnosticul diferențial trebuie făcut cu discopatia sau tumoarea extramedulară cervicală, leziuni ale plexului cervical, coasta cervicală, sindrom scalenic, neuropatiile predominant motorii, cu intoxicațiile exogene cu metale grele sau porfirii, primare sau secundare, distrofia miotonică, sindromul de tunel carpal și, desigur, cel mai greu cu scleroza laterală amiotrofică.

Deosebiri clinice între atrofia musculară progresivă și scleroza laterală amiotrofică fiind neesențiale au determinat pe mulți autori să considere AMP ca formă mai puțin activă sau oprită în evoluție de scleroză laterală amiotrofică. Faptul că neuronii din nucleii nervilor motori cranieni, celulele Betz, căile cortico-spinale nu sînt lezate în atrofia musculară progresivă nu înlătură analogia dintre aceste două boli ale neuronului motor. Mulți autori admit că deosebirea constă numai în rapiditatea evoluției bolii care ar fi determinată de frecvența fasciculațiilor. Neuronii mari, interneuronii și neuronii motori gamma din coarnele anterioare, normal bogați în mitocondrii cu enzime oxidative, suferă o gravă reducere cantitativă și calitativă enzimatică în ambele cazuri, dar mai importantă în scleroza laterală amiotrofică. Metoda histochimică a pus în evidență în ambele afecțiuni creșterea concentrației acidului ribonucleic în neuronii motori, observație care conduce la un studiu mai aprofundat al metabolismului acizilor nucleici.

Tratament. Deși nu se cunoștea etiologia, se aplică un tratament roborant și de combatere a crampelor musculare (chinidină, calciu, Diazepam). Guanidina a fost utilizată în ambele afecțiuni cu rezultate destul de bune în sensul că evoluția a fost oprită cîteva luni, acțiune care ar fi totuși discutabilă, pentru că există și spontan opriri în evoluția acestei afecțiuni. În forma avansată, cînd bolnavul poate avea tulburări de deglutiție, va fi alimentat pe sondă și i se vor aspira secrețiile cavității bucale și ale căilor aeriene superioare și se va împiedica acumularea salivei prin administrare de tinctură de beladonă și amitriptilină. Cînd apare o reacție depresivă, se va folosi amitriptilina și se vor administra, cu multă grijă, alte sedative. Se vor combate insomnia și constipația determinate de inactivitatea acestor bolnavi. Este bine ca periodic să se controleze articulația umărului, pentru a surprinde apariția subluxației, care este inevitabilă în atrofia musculară progresivă. În faza de imobilizare la pat se vor preveni escarele, infecțiile pulmonare, emboliile din

veneale membrelor inferioare. Cauza decesului este, obișnuit, insuficiența acută respiratorie ce rezultă din acțiunea combinată centrală și periferică cu pierderea bruscă a rezervei respiratorii.

6.23.2. SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ (BOALA CHARCOT)

Este o boală degenerativă cronică, sporadică, progresivă, caracterizată neuro-anatomic prin distribuirea selectivă a leziunilor în neuronii motori (central și periferic) și căile lor, într-un mod perfect sistematizat, iar clinic, prin apariția concomitentă a sindromului de neuron motor periferic și a tulburărilor bulbare de tipul paraliziei labio-gloso-laringiană.

Istoric. În 1886 Charcot recunoaște, pentru prima dată, această boală și îi descrie foarte amănunțit și complet simptomele clinice, având meritul de a preciza, anatomopatologic, sediul și natura degenerativă a leziunilor. Autorul a fost convins că boala este o entitate clinică diferită de atrofia musculară progresivă descrisă de Aran-Duchenne, dar nu era de acord cu izolarea paraliziei bulbare progresive descrise de Duchenne, pe care o considera ca etapă evolutivă a sclerozei laterale amiotrofice.

În 1962 Brain propune denumirea de „boala neuronului motor” pentru întregul grup de afecțiuni, termen mai puțin precis și aplicat destul de arbitrar în unele cazuri particulare.

Boala a fost observată în toate țările, cu frecvență mai mare în Japonia decât în Europa. Există numeroase statistici efectuate pe un număr mare de bolnavi, care aduc informații cu privire la formele de debut și evoluția diferită a bolii în funcție de forma clinică de debut.

Din 1952, odată cu publicarea unor cazuri endemice de scleroză laterală amiotrofică la populația Chamorro din Insulele Guam din Pacific și Insulele Mariane învecinate (Körner, Kurland, Hirano), precum și în Peninsula Kii din Japonia (Okinaka, 1962; Yase, 1970), cu precădere a formelor familiale și a celor asociate cu demență și parkinsonism, studiile epidemiologice și genetice au căpătat o mare amploare, punând în valoare factorul genetic și infecțios în formele endemice.

Descoperirea, în 1957, a formelor cu degenerare neuronală miofibrilară tip Alzheimer, asociate cu leziuni obișnuite de scleroză laterală amiotrofică, a dus la izolarea sclerozei laterale amiotrofice tip Guam.

Boala începe obișnuit în decadele a IV-a — a V-a ale vieții sau mai târziu. Este mai frecventă la bărbați (2 : 1) în forma ei comună, cu debut distal, la nivelul mușchilor membrelor superioare.

După unele statistici, forma cu debut bulbar ar fi mai frecventă la femei. Formele particulare familiale au o incidență foarte mică, pe când în forma asociată tip Guam incidența este extrem de mult crescută, pînă la 42 la 100 000 de locuitori. Marea răspîndire a acestei forme la populația indigenă din Polinezia, Hawaii și Japonia a pus problema factorului rasial, boala predominînd la thailandezi. S-au invocat factorii infecțioși virali, cît și toxici exogeni, dintre care intoxicația manganică cronică foarte răspîndită în Peninsula Kii (Japonia), unde incidența este foarte crescută. Asocierea sclerozei laterale amiotrofice cu alte boli dege-

nerative ale sistemului nervos — ca demența presenilă Pick, boala Parkinson sau apariția acestora alternativ la alți membri de familie — aduce un argument pentru originea genetică a acestei boli.

Examenul anatomopatologic arată: *macroscopic*, o reducere de volum a măduvei în jumătatea ei anterioară, mici zone de mielomalacie în cordoanele laterale și moderată atrofie corticală în regiunea circumvoluției frontale ascendente; *microscopic* — leziunile medulare se găsesc în coarnele anterioare și fasciculele laterale. Neuronii motori, mai ales, în regiunea umflăturii cervicale, mai puțin a celei lombare, sînt în număr redus și prezintă accentuată degenerare lipopigmentară, cu omogenizarea nucleului și dispariția neurofibrilor.

În unele locuri neuronii lipsesc complet, volumul coarnelor anterioare fiind foarte mult micșorat.

Calea piramidală atât directă cît și încrucișată apare degenerată (fig. 229). Degenerarea începe la nivelul circumvoluției frontale ascendente și prinde la nivelul măduvei și fibrele de asociație proprii din coarnele antero-laterale. Sînt degenerate, de asemenea, și fasciculele rubro-spinale, tecto-spinale și vestibulo-spinale. Fibrele nu degenerază în același timp; primele sînt afectate fibrele centrale ale fasciculelor piramidale care vor fi invadate lent de macrofage.

La nivelul trunchiului cerebral se observă degenerarea neuronilor nucleilor motori bulbari, dar care sînt inegal afectați. Cel mai prins, aproape în totalitate, este nucleul hipoglosului, mai puțin nucleul Roller și nucleul al XI-lea, care prezintă doar ușoară cromatoliză. Nucleul dorso-median al vagului este mai mult și mai frecvent atins decît nucleul ambiguu sau nucleul motor al trigemenului. Uneori, nucleii senzitivi ai nervilor cranieni bulbari pot prezenta cromatoliză fără să aibă însă o corespondență clinică.

Neuronii nucleilor oculomotori rămîn întotdeauna intacti.

Fasciculele piramidale la nivelul trunchiului cerebral suferă un proces de demielinizare de intensitate medie sau numai o degenerare segmentară sau pot rămîne nemodificate.

Cînd degenerarea fasciculelor piramidale bulbare este mai intensă, ea este acompaniată de leziuni degenerative severe la nivelul substanței reticulare.

Degenerarea fasciculelor piramidale intracerebrale este, de obicei, evidentă în porțiunea supracapsulară sub forma de degenerare segmentară; leziunile supracapsulare ale căilor motorii nu constituie însă elementele caracteristice bolii.

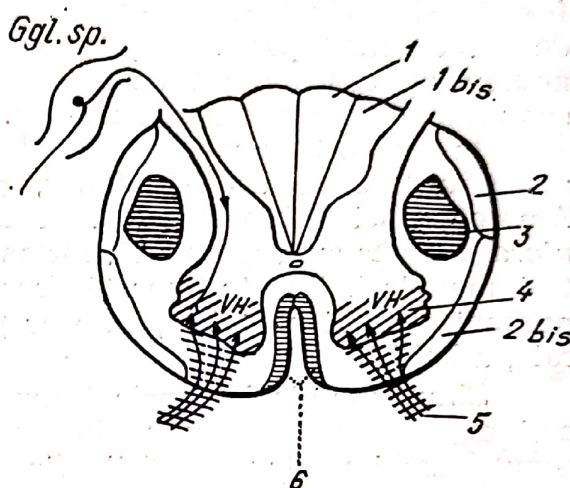


Fig. 229 — Schema leziunilor în scleroza laterală amiotrofică:

1, 1 bis — fasciculele Goll și Burdach; 2 — fasciculul spino-cerebelos direct; 2 bis — fasciculul cerebelos încrucișat; 3 — fasciculul piramidal lateral; 4 — neuronii motori din cornul anterior; 5 — rădăcina anterioară; 6 — fasciculul piramidal ventral (direct); ggl. sp. — ganglionii spinali.

Leziunile corticale, discutate încă de Marie (1883), sînt importante la nivelul celulelor Betz din stratul V și în mai mică măsură la nivelul celulelor stratului III al ariei giganto-piramidale. Leziuni ale acestor straturi se observă și în aria precentrală considerate degenerative de unii sau inflamator-degenerative de alții (Marburg, 1936).

Fibrele tangențiale și interradiare ale cortexului frontal ca și partea mijlocie a corpului calos au, de asemenea, modificări degenerative.

Din punct de vedere histopatologic, aspectul este de degenerare transneuronă, leziunea unuia dintre neuroni se poate transmite transsinaptic sistemelor cu care are conexiuni, indiferent de sensul polarizării funcționale. Nervii periferici sînt afectați în timp, dar au aspect diferit de cel de neuropatie. Mușchii atrofiați, histologic au aspectul atrofiei neurogene, concomitent cu semne de reinervare secundară, un aspect comun atrofiilor neurogene cronice.

În forma Guam există, în plus, în neuronii cu pigment, modificări neurofibrilare de tip Alzheimer, și anume în: girusul orbital, cornul Ammon, nucleii hipotalamici, în unii nuclei de la bază, în *substantia nigra*, în substanța nenumită, formația reticulată, exceptînd neuronii motori medulari. Tot în această formă se găsesc incluzii eozinofilice în neuronii motori medulari, care ar pleda pentru etiologia infecțioasă, virală, a bolii.

Simptomatologie. Boala începe insidios, afectînd unilateral mușchii eminentei tenare și mușchii interosoși, determinînd deficit motor la început numai pentru mișcările fine ale degetelor, apoi se reduc mișcările de opoziție a policelui, cu slăbirea prehensiunii. Primul mușchi afectat este adductorul policelui, atrofia extinzîndu-se lent la toți mușchii eminentei tenare. Sub acțiunea lungului extensor al policelui, prima falangă rămîne în extensie și progresiv opoziția policelui se reduce foarte mult; policele rămîne în același plan cu celelalte degete și dă mîinii aspect de „mîna de maimuță”. Atrofia se extinde la mușchii interosoși, spațiile intercarpiene se golesc, mîna se deformează, luînd aspectul de „gheară” rezultat din extensia primei falange și flexia celorlalte două. Atrofia mușchilor flexori ai degetelor și ai mîinii duce la hiperextensia mîinii prin acțiunea extensorilor. Atrofia progresează și cuprinde mușchii mici ai mîinii și antebrațului, iar atrofia lumbricalilor duce la apariția unor șanțuri între flexori în palmă. De obicei, deficitul motor și atrofia musculară se extind la musculatura antebrațului, afectînd întîi mușchii flexori ai degetelor, apoi pe cei extensori, dar pot trece direct la musculatura centurii scapulare. Atrofiile la acest nivel dau un aspect descărnat umărului. Se observă o tendință la păstrarea mult timp intactă a mușchilor triceps, *latissimus dorsi*, a jumătății superioare a trapezului și a porțiunii claviculare a pectoralului mare.

Mușchii membrelor inferioare sînt afectați mai tîrziu, inițial distal cu propagare proximală.

Amiotrofiile devin curînd simetrice cu același caracter topografic și de propagare. Debutul prin atrofii și pareze la nivelul musculaturii centurii pelviene este excepțional. Debutul prin atrofie și pareză la nivelul membrelor inferioare este întîlnit din ce în ce mai frecvent. Boala începe unilateral cu căderea labei piciorului și stepaj în mers, uneori însoțite de paretezii în teritoriul nervului sciatic popliteu extern și

care se mențin limitat, uneori mult timp. Atrofia mușchilor gambieri anteriori și posteriori, lipsa semnelor piramidale, abolirea reflexului achilian creează, uneori, dificultăți de diagnostic. Debutul prin deficit și atrofia mușchiului cvadriiceps și a mușchilor posteriori ai coapsei este rar; de obicei prinderea musculaturii proximale apare după paralizările mușchilor gambieri.

Foarte rar, atrofia de debut este localizată la nivelul mușchilor centurii scapulare, cu particularitatea că deficitul motor este foarte important în contrast cu atrofia mult timp redusă.

Atrofia musculaturii gâtului survine foarte târziu și lasă o mare flexibilitate coloanei cervicale, capul cade pasiv înainte și înapoi.

Se citează cazuri cu debut sau dezvoltare rapidă a atrofiei la nivelul mușchilor respiratori (Muller, 1957), caracterizate prin dispnee de efort foarte accentuată.

În general, diminuarea forței este proporțională cu gradul atrofiei musculare.

În forma cu evoluție lentă, amiotrofiile duc la pierderea completă a musculaturii membrilor, care iau aspect scheletic.

În stadiul terminal atrofiile musculare se generalizează.

Fasciculațiile oferă un simptom extrem de prețios pentru diagnostic, mai ales când preced atrofia musculară. Există cazuri care debutează cu fasciculații cu câteva luni sau ani înainte de atrofie. Ele cuprind un teritoriu limitat, obișnuit mușchii mici ai eminențelor tenare, sînt nedureroase, neregulate, asincrone, nu deplasează segmentul interesat și persistă în somn. Uneori, ele nu se pot observa decît după aplicarea unor manevre de evidențiere: percuția mușchiului, expunerea la frig, administrarea de prostigmină, sau excitarea faradică a mușchiului.

Crampa musculară apare precoce într-un număr mai mic de cazuri și dispare cînd amiotrofia este severă.

Sindromul piramidal se manifestă inițial numai prin reflexe osteotendinoase vii, care contrastează cu atrofia musculară distală. Progresiv apar: clonusul, reflexele patologice (semnul Babinski uni- sau bilateral, sindromul Hoffmann) și spasticitatea la nivelul membrilor superioare.

Spasticitatea poate constitui primul simptom, fiind foarte severă în forma juvenilă. Spasticitatea de debut poate coexista cu o forță musculară bună, luînd forma unei tendințe de înțepeneală în mers. În faza incipientă se traduce prin clonus al piciorului și rotulei, apoi printr-o parapareză spastică cu contractură puternică a mușchilor adductori ai coapsei.

La nivelul segmentului cefalic spasticitatea se traduce prin exagerrarea reflexului palmo-mentonier, a reflexului mandibular și a reflexului bucal Toulouse și, frecvent, prin rîs și plîns spasmodic, ca în paralizia pseudobulbară, ce traduce componenta spastică cortico-nucleară.

Mult timp simptomele spasticității pot fi disociate: hiperreflectivitatea osteotendinoasă și spasticitatea nu se însoțesc de abolirea reflexelor cutanate abdominale și mediopantare.

Simptomele bulbare apar, de obicei, după instalarea deficitului motor distal și a sindromului piramidal, dar pot constitui sindromul de debut. Simptomele sînt de paralizie bulbară flască, tulburările de articulare a cuvintelor precedînd pe cele de deglutiție. Vocea se modifică, devine

joasă, nazonată, nedistinctă datorită parezei mușchilor limbii, ai vălului și ai buzelor. Articularea cuvintelor devine tot mai dificilă. Se observă o atrofie a mușchilor orbiculari ai buzelor și bărbiei, buza inferioară este căzută, gura întredeschisă, saliva scurgându-se din ea. Atrofia mușchilor buccinatori și maseterini produce aspectul de față scobită, iar funcțional creează mari dificultăți în alimentație. Alimentele rămân în

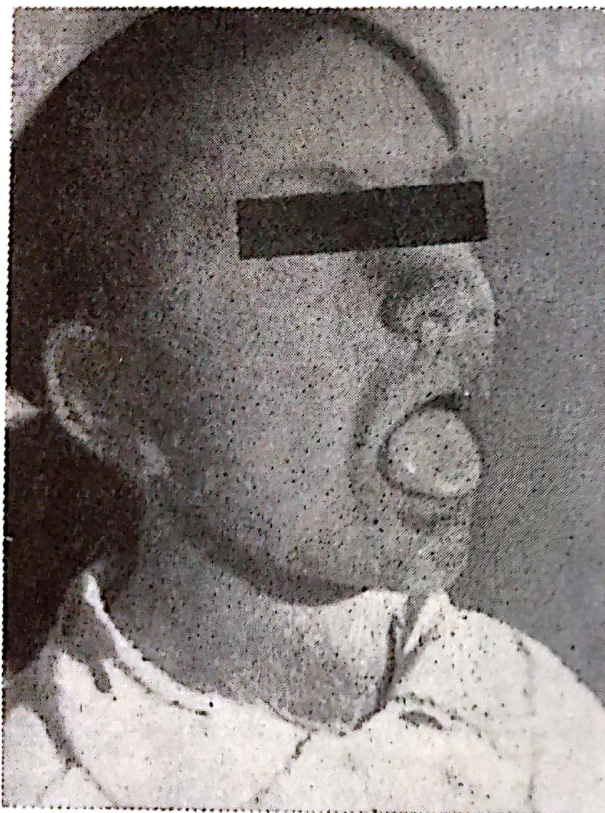


Fig. 230 — Atrofia limbii în scleroza laterală amiotrofică (debut bulbar).

cavitatea bucală între arcadele dentare și obraji, limba nu mai poate controla mișcările de formare și proiectare a bolului alimentar în fundul gâtului, astfel încât bolnavul este nevoit să-și împingă alimentele cu degetele. Lichidele refluează pe nas. Saliva se acumulează și nu mai poate fi înghițită putînd, uneori, să fie aspirată în căile aeriene superioare. Limba este atrofiată, plicaturată, cu fibrilație continuă (fig. 230).

Limba are aspect variat după cum predomină leziunile nucleului nervului hipoglos sau ale căii cortico-nucleare; în primul caz limba este atrofiată și are fibrilații și în al doilea limba este mică, îngustă, ascuțită, lipsită de fibrilații. Paralizia mușchilor constrictori ai faringelui duce progresiv la afagie completă, care impune alimentația artificială. În această fază și mușchii laringelui devin deficitari și fac vorbirea neinteligibilă, redusă doar la mormăieli, sau chiar de-

termină afonie completă. Vălul palatului este hipoton, lueta atîrnă în faringe, reflexele fundului de gît și ale vălului sînt abolite. Reflexele maseterin și nasopalpebral sînt exagerate, uneori clonoide, cînd predomină spasticitatea la extremitatea cefalică.

În unele cazuri, debutul poate avea aspect pseudobulbar, cu tulburări de deglutiție și fonație, fără atrofii la nivelul limbii și vălului palatin, cu reflexele păstrate la acest nivel. Acest aspect se poate adăuga în tot cursul evoluției, dar de obicei apare mai tîrziu.

Tulburările respiratorii ce apar în stadiile avansate se datoresc atît lezării nucleului pneumogastric și paraliziiilor dilatatorilor glotei, cît și deficienței diafragmului și mușchilor intercostali. Dispneea poate apărea la efort sau sub formă paroxistică, asociată cu tahicardie și tendință la sincopă. S-au descris și tulburări la nivelul tubului digestiv, sub forma atoniei esofagului și stomacului, cu dilatarea lor pasivă și reducerea sau incoordonarea mișcărilor peristaltice ale esofagului.

Există obișnuit o intricare de semne bulbare și pseudobulbare datorită lezării cortico-nucleare a fasciculului geniculat bilateral.

Tulburările senzitive obiective nu fac parte din tabloul clinic al bolii. Există frecvent crampe dureroase la membrele inferioare, fără modificări obiective de sensibilitate.

Psihicul rămâne normal. Se poate observa în cadrul sindromului pseudobulbar labilitate afectivă, ris și plîns spasmodice necontrolate, uneori și accese de strigăte. Cu toată gravitatea bolii, reacțiile depresive sînt rare, bolnavii suportînd curajos o boală infirmizantă.

Examenale de laborator serologice și biochimice uzuale, obișnuit sînt normale. Aplicarea testului de toleranță metrecal-arginină-lizină (Poser și Bunch, 1966) la bolnavii cu scleroză laterală amiotrofică, ar arăta anomalii ale argininei și azotului ureic. Examenul funcției pancreasului endocrin și exocrin, după Quicq (1967) și alții, indică frecvent disfuncția acestei glande, observație care nu a putut fi confirmată ulterior.

Examenul LOR cu ajutorul metodelor perfecționate de dozare a albuminei (metoda Lowry) indică o ușoară hiperalbuminorahie — valori medii de 50,8 mg%, cu creșterea α -globulinelor la 1/3 din cazuri (nu au aspect oligoclonal, ca în scleroza multiplă).

Examenul electromiografic are o valoare deosebită. Electromiograma obiectivează în primul rînd suferința neuronului motor spinal. Elementele caracteristice sînt potențialele de fasciculație polifazice cu 4—6 vîrfuri, durată proprie de 8—12 msec, amplitudine de 100—300 μ V și cu ritm de 6—12 c/sec, evidențiate în mușchiul în stare de repaus. Ele corespund fibrilațiilor clinice care se înregistrează pe EMG chiar dacă nu se observă clinic și trebuie căutate prin tatonări repetate cunoscînd valoarea lor pentru diagnostic.

Numărul lor este mare în formă cu evoluție clinică rapidă și sînt rare, greu de pus în evidență în formele mai lente.

La contracția musculară maximă se înregistrează un traseu de tip simplu sau intermediar sărac în potențiale de unități motorii. Amplitudinea potențialelor de unități motorii este mai mare iar durată proprie crescută, parametrii U.M. fiind în raport cu gradul de denervare și cu timpul scurs de la debutul bolii, modificările fiind mult mai accentuate în stadiile avansate de boală. Pe traseul de contracție se observă constant potențiale gigante cu amplitudine și durată proprie mult mai mari ca ale traseului de fond de tipul potențialelor „oscilație unică”, o dovadă că sediul leziunii este la nivelul pericarionului din cornul anterior medular pentru care pledează în plus și fenomenul de sincronizare a potențialelor U.M. De asemenea apariția potențialelor de fasciculație sînt caracteristice pentru SLA. Caracterul amplu al vîrfurilor cu durată proprie mai mare este un element propriu SLA. Viteza de conducere motorie rămîne normală.

Forme clinice ale sclerozei laterale amiotrofice sporadice. Haberland (1964) recunoaște după modul de debut al bolii 5 forme de scleroză laterală amiotrofică: 1) brahial-atrofică, fără parapareză spastică (sau asociată foarte tîrziu), 2) brahial-atrofică paraspastică; 3) bulbară; 4) spastică paraparetică; 5) peroneală.

În mod obișnuit, clinic există, de fapt, 3 forme, cu debut: la nivelul membrelor superioare; la membrele inferioare; bulbar.

Forme mai puțin obișnuite sînt cele cu tulburări senzitive subiective, parestezii la nivelul membrelor inferioare sau sub forma „picioare-

lor neliniștite", care diminuează pe măsură ce boala se constituie. Deși, obiectiv, nu s-au găsit tulburări de sensibilitate, în puține cazuri necropsiate cordoanele posterioare medulare, mai ales fasciculele Goll, prezentau o paloare accentuată, aspect care se poate întâlni la bolnavii vîrstnici decedați de alte cauze decît neurologice.

Intr-o altă formă de debut, cea pseudomiastenică, a sclerozei laterale amiotrofice, există semne clinice electromiografice de miastenie, cît și răspuns total sau parțial la prostigmină (Bonduelle).

Mai rară, forma pseudopolinevritică sau „forma peroneală” (separată încă de Marie și Patrikios, 1918), la care deficitul motor apare unilateral, în teritoriul mușchilor gambieri anteriori, fiind prins flexorul dorsal al piciorului. Deficitul motor și atrofia mușchilor gambieri se propagă la musculatura coapsei, însoțindu-se de abolirea reflexelor ahilian și rotulian, fără să existe vreo tulburare de sensibilitate obiectivă. Fasciculațiile și modificările electromiografice se observă în alte teritorii musculare. Semnele piramidale apar tîrziu sau sînt mascate de amiotrofia și paralizia extensorului propriu al halucelui.

S-a mai descris un sindrom de scleroză laterală primară, în care degenerarea este localizată numai la nivelul neuronilor motori corticali și căile piramidale. Există numeroase alte forme clinice asociate cu alte afecțiuni genetice sau congenitale, dar datele statistice nu precizează formele particulare de SLA. Indicațiile mai precise se referă la cele două forme majore. Forma obișnuită ar atinge valoarea de 50—80%, iar cea cu debut bulbar, aproximativ 25—30% din cazuri.

Evoluția bolii este lent-progresivă, cu accentuarea concomitentă a sindromului piramidal, cu atrofiile musculare-scheletice și bulbare.

Diagnosticul diferențial poate fi dificil în faza incipientă de boală. Forma pseudopolinevritică poate fi confundată cu polineuropatia sau cu sindromul de coadă-de-cal. Lipsesc tulburările de sensibilitate și sînt prezente fasciculațiile, semnele piramidale și modificările EMG. Diferit de afecțiunile conului terminal, scleroza laterală amiotrofică nu are tulburări de sensibilitate obiectivă.

Forma paraparetică pune probleme de diagnostic diferențial cu boala Erb, care apare la bolnavi luetici cu semne piramidale bilaterale și amiotrofii fără fasciculații și reacțiile serologice și LCR pozitive; în forma bulbară, cu miastenia, care are o mare variabilitate a simptomelor, prinde frecvent și musculatura oculară, este agravată de oboseală și reacționează la Miostin; miopatia, în formele cu debut la tineri, afectează predominant musculatura facială superioară.

Sindroamele bulbare vasculare diferă prin debutul brusc, caracterul altern al deficitului și atingerea panglicii Reil, cu tendința de a prinde și pedunculii cerebeloși inferiori.

Forma cu debut pseudobulbar trebuie diferențiată de sindromul pseudobulbar de origine vasculară, în care nu apar atrofii și fasciculații la nivelul limbii.

În forma pseudomiastenică a sclerozei laterale amiotrofice diagnosticul diferențial cu miastenia se bazează pe ireversibilitatea fenomenelor, prezența semnelor piramidale, apariția fasciculațiilor și răspunsul parțial la miostin.

Forma obișnuită cu debut distal, unilateral la membrul superior trebuie deosebită de siringomieliile în care atrofia musculară distală este însoțită de abolirea reflexelor osteotendinoase și de tulburări de sensibilitate de tip disociat, caracteristice.

În forma cu debut juvenil se poate discuta diagnosticul diferențial cu miopatia care apare la tineri în teritoriul mușchilor proximali. Lipsesc: fasciculațiile, semnele piramidale sau bulbare și are modificări EMG decisive de tip miogen. Uneori miozita atipică fără dureri ori modificări de consistență la nivelul mușchilor poate fi diferențiată numai prin repetate examene paraclinice.

Sindromul radicular cervical poate pune probleme atunci când este însoțit și de semne piramidale, iar modificările senzitive sînt reduse sau fără o distribuție clară.

Sindromul de tunel carpal primar sau din cadrul acromegaliei sau mixedemului pot determina atrofii tenare cu tulburări motorii și senzitive bine delimitate și modificări EMG de tip denervare.

Atrofia mușchilor mici ai mâinilor la bătrîni se recunoaște ca o atrofie tenară parțială fără tulburări de sensibilitate și fără caracter evolutiv.

În faza mai avansată diagnosticul diferențial trebuie făcut cu diverse sindroame SLA care pot fi provocate de agenți infecțioși. În aceste forme amiotrofiile spinale nu evoluează, au mai mult mioclonii decît fasciculații, uneori și semne extrapiramidale și LCR modificat cronic. Astfel hiperglicorahie, în encefalită de primăvară-vară, în caz de infecție luețică parapareza spastică evoluează în pusee, adeseori pareza precede atrofiiile musculare, semnul Argyll-Robertson este prezent și seroreacțiile pozitive.

Tumorile intrarahidiene, arahnoiditele traumatice sau netraumatice, discopatia cervicală cu protruzia discului, discartroza cervicală, spondilolistezisul pot produce sindrom de scleroză laterală amiotrofică, ajungîndu-se la tetrapareze spastice și atrofii musculare distale.

Boala Paget localizată cervical care poate imita SLA, ca și aceasta nu dă tulburări de sensibilitate și prezintă fasciculații chiar abundente.

Sindromul bulbar inferior care produce deficit motor cu semne piramidale și amiotrofii în evoluție, necesită investigații suplimentare dar care trebuie să fie lipsite de risc.

Excepțional „forma amiotrofică” a sclerozei în plăci sau a bolii Creutzfeld-Iakob pot pune probleme de diagnostic.

Intoxicația cu triortocresilfosfat în care se asociază suferința nervilor periferici cu cea a căilor lungi medulare.

Coasta cervicală poate duce la atrofii musculare distale dar cu tulburări de sensibilitate subiective, obiective și ROT, fără fibrilații, iar radiologic apare coasta cervicală uni- sau bilaterală.

Malformațiile de șarnieră occipito-atlantoidiană și ale găurii occipitale pot produce un sindrom de scleroză laterală amiotrofică.

Distrofia musculară miotonică, atrofiiile distale au reacție miotonică la contracția voluntară, factor eredo-familial și alte tulburări trofice endocrine și psihice. Nu au fasciculații, iar traseul EMG este de tip miogen.

Diagnosticul diferențial cu atrofia musculară progresivă este mult discutat, deoarece este considerată de unii ca o formă cu evoluție lentă a sclerozei laterale amiotrofice, care nu ajunge la atrofii atât de mari la nivelul membrelor inferioare, iar tulburările bulbare nu apar constant și, dacă apar în final, ele sînt incomplete.

Forma Vulpian-Bernhardt de atrofie musculară progresivă, ca și atrofia spinală juvenilă Kugelberg-Welander au o topografie proximală a deficitului și a atrofiilor și caracter ereditar.

Paralizia bulbară progresivă sau paralizia labio-gloso-laringiană pune aceleași probleme nosologice; în evoluție leziunea nu este limitată numai la nucleii motori bulbari, ci și la piramidele bulbare și poate apărea independent sau în evoluția sclerozei laterale amiotrofice, avînd același tablou anatomic.

Demența presenilă Pick de asemenea poate prezenta suferința neuronului motor.

Boala Parkinson și unele sindroame extrapiramidale pot apărea, în aceeași familie, alternativ sau asociate cu SLA sau cu demența presenilă Alzheimer, ceea ce, pe lângă problemele de diagnostic diferențial ce le pun, atrage atenția asupra rolului factorului genetic în producerea acestor boli.

6.23.2.1. SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ EREDITARĂ

Puține observații clinice au semnalat existența formei eredo-familiale de scleroză laterală amiotrofică. Forma aceasta ar apărea cu frecvență egală la ambele sexe, ar avea predominant exclusiv simptome bulbare și evoluție rapidă. Modul de transmitere este autozomal-dominant, cu penetranță variabilă.

Istoric. Încă din secolul al XIX-lea Fazio (1893) și Londe (1894), Taylor (1915), Marinescu (1922) și alții au descris primele forme ereditare de scleroză laterală amiotrofică cu debut bulbar la tineri.

De atunci numeroși autori au întâlnit astfel de forme cu incidență foarte mică, apreciată la 11% (Haberland, 1964). Liberati și Pompeli (1964) și Becker (1966), pe baza datelor personale și a celor din literatură, consideră că această formă este distinctă față de scleroza laterală amiotrofică sporadică și față de tipul Guam al acestei boli, pe care o denumesc „atrofie musculară progresivă bulbară a adultului, cu transmitere dominantă”.

Roe (1964) a definit-o mai vag ca „boală a neuronului motor cu caracter familial”.

Examenul anatomopatologic în cazurile familiale a arătat leziuni identice cu cele ale bolii Charcot și, uneori, cu extindere la căile și nucleii senzitivi în formele cu leziuni bulbare extinse.

Clinic, boala are o simptomatologie predominant bulbară. Debutul, în decadele a II-a, a III-a ale vieții, poate surveni prin amiotrofii brahiale (40—45%), poate fi bulbar (25—30%), pseudopolinevritic (5—10%) sau piramidal (10—20%).

După Becker, semnele piramidale în această formă ar fi inconstante, ceea ce ar constitui un argument pentru diferențiere. Dar se știe că și în forma sporadică semnul Babinski poate lipsi. Parapareza poate precede

cu mult timp apariția suferinței neuronului motor periferic, putînd fi considerată drept parapareză spastică familială. Se observă coexistența a numeroase forme de boală. Hulder (1955) a arătat că în aceeași familie cu 4 membri bolnavi a găsit un caz de formă comună și celelalte 3 cu paralizie bulbară progresivă izolată. Mai rar, în aceeași familie poate apărea alternativ scleroza laterală amiotrofică cu alte boli degenerative ale sistemului nervos.

Transmiterea s-ar face printr-o genă dominantă cu penetranță variabilă, diferit de modul de transmitere la tipul Guam.

Se pune problema diferențierii formei familiale de forma juvenilă a sclerozei laterale amiotrofice.

În contrast cu cea familială, forma juvenilă s-ar transmite recesiv avînd aspect genetic asemănător cu paraplegia spastică familială Strümpell-Lorrain.

Nelson și Prenski consideră că scleroza laterală amiotrofică sporadică juvenilă este o entitate distinctă. Wadia (1962) a publicat observațiile a 40 de bolnavi din Madras (India) la care debutul a fost în jur de 15 ani, raportul dintre sexe fiind de 2,7 : 1. Clinic, bolnavii prezentau în procent mare afectarea ultimilor nervi cranieni (60%) și surditate (33%), atrofii musculare cu o evoluție foarte lentă, asimetrice, fasciculații, aspect de mină și picior scobit, reflexe osteotendinoase foarte vii și semn Babinski bilateral. Din punct de vedere biochimic examenele de laborator au pus în evidență, constant, tulburări ale metabolismului hidraților de carbon, cu alterarea raportului citrat/piruvat (normal=15; la bolnavi=4).

6.23.2.2. SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ TIP GUAM

Se admit astăzi 3 forme majore de scleroză laterală amiotrofică: 1) sporadică (95%); 2) familială cu caracter ereditar, prezumtiv dominant; 3) forma familială asociată cu parkinsonism și demență, tipul Guam, denumită astfel după insula în care boala constituie cauza morții la un mare număr de indigeni *Chamorro*.

Fiecare variantă are posibilitatea de a prezenta forma bulbară în decursul evoluției.

Kurland și colab. (1953) au semnalat caracterul endemic al tipului Guam de SLA, iar Hirano (1961) a descris complexul scleroză laterală amiotrofică — parkinsonism — demență cu incidență crescută în rîndul populației indigene *Chamorro*. Gajdusek (1963) stabilește statistic că 13% din populația Insulei Guam decedează de SLA, 11% avînd complexul SLA—P—D.

La populația *Chamorro* s-au semnalat în incidență crescută și distrofia miotonică, atrofia musculară peroneală, exostoza multiplă, uricemia sau hipoglicemia, dar niciodată în asociere cu SLA.

Clinic, SLA tip Guam nu diferă prea mult de SLA sporadică. Boala apare în decadele a V-a — a VI-a ale vieții, cu precădere la bărbați. Suferința neuronului motor periferic apare înaintea celei a neuronului motor central. Atrofiile apar în 40% din cazuri la nivelul membrelor superioare, în 25% în teritoriul inervat de nervii bulbari și numai în 10% din cazuri, concomitent, la mai multe niveluri.

În forma cu parkinsonism și demență apar precoce semne extrapiramidale, amimie, încetinirea mișcărilor, hipertonie, rigiditate, tremurături ale extremităților, tulburări de somn și deteriorare psihică, demență cu elemente halucinatorii, care se accentuează progresiv, ducând în câțiva ani bolnavii în stadiul grabatar și deces.

Examenul neuropatologic (tipul Guam). Leziunile degenerative se observă la nivelul neuronilor motori medulari, dezintegrarea fiind intensă în regiunea umflăturii cervicale, concomitent cu demielinizarea fasciculelor piramidale din cordoanele laterale și glioză redusă; demielinizarea se întinde și în bulb și pedunculi. Nucleii motori bulbari sînt afectați, iar dintre aceștia nucleul hipoglosului este cel mai lezat (bilateral). Neuronii motori centrali, celulele Betz din cortexul motor, stratul V suferă un proces de neuronofagie, în stadii diferite, iar substanța albă are o intensă demielinizare, mai ales în circumvoluțiile orbitare și temporale. Se mai observă degenerare neurofibrilară intracitoplasmatică tip Alzheimer, care este larg răspîdită — din cortexul cerebral pînă în trunchiul cerebral, în *substantia nigra*, cornul Ammon, *uncus*-ul hipocampic, *locus coeruleus*, substanța nenumită, nucleul dințat și mai puțin în putamen, corpii mamilari și structura mediană a trunchiului cerebral, în formația reticulată. Se găsește și degenerare granulo-vacuolară, predominant în neuronii din *substantia nigra* și cornul Ammon. Nu lipsesc nici corpii eozinofili rezultați probabil din axonii degenerați, ei fiind adiacenți mai mult celulelor din *uncus* și cortexul hipocampic. Nu se găsesc asociate plăci senile, nici corpusculi Lewy. Prezența degenerării neurofibrilare intracitoplasmatică și a celulelor nervoase multinucleate sugerează existența unei vulnerabilități crescute, înăscute, a sistemului nervos central, ca urmare a unei proaste dezvoltări prenatale.

Atingerea sistemului extrapiramidal și asocierea demenței presenile sau senile nu pot fi întîmplătoare. Apariția în aceeași familie a complexului parkinson — demență și SLA—P—D cu leziuni anatomice corespunzătoare, prezența degenerării neurofibrilare și granulo-vacuolare atît în SLA tip Guam, cît și în complexul P—D au determinat pe Hirano (1961) să susțină că scleroza laterală amiotrofică și complexul parkinson — demență ar fi variante clinice ale aceleiași boli, că SLA este doar o parte din degenerarea sistemică combinată.

Rolul factorului genetic în producerea sclerozei laterale amiotrofice cu caracter endemic și a formelor asociate, complexul parkinson — demență, în Insula Guam nu este încă precizat (Brody, 1971); relațiile mendeliene simple sînt inexistente la această populație.

Rolul factorului infecțios (virus lent) de asemenea nu a fost demonstrat.

Recent Wolfgram și Myers (1973) au semnalat existența unui factor seric prezent la bolnavii cu SLA tip Guam, care distruge cultura de țesuturi celulare din cornul anterior de șoarece. Acest factor nu poate fi pus în evidență la cei cu complexul parkinson — demență.

S-a mai incriminat rolul factorului toxic cicasinic (din planta cicasid, consumată de populația *Chamorro*, cu efect hepatotoxic și cancerigen cunoscut) sau acțiunea toxică rezultată din interacțiunea dintre mangan, calciu și magneziu — asociere constantă în focarul din Peninsula Kii din Japonia.

Lucrările lui Fullmer (1960) au pus în evidență modificări cutanate particulare în forma Guam. La nivelul dermului crește concentrația mucopolizaharidelor, se dezorganizează structura collagenului (rezultând o mare elastoza), iar vasele apar modificate și ele printr-un proces de angiopatie periferică. După Gajdusek (1960) ar exista un paralelism între gravitatea leziunilor cutanate și cele medulare.

Determinările biochimice în LCR au relevat o scădere a concentrației dopaminei în forma P—D.

Tratamentul roborant, vitaminic (E, B₁₂ și factor intrinsec), asociat cu L-dopa și isoprinosina, nu este eficace. În afara unei reduse ameliorări, a semnelor extrapiramidale, evoluția este foarte gravă, ducând inexorabil la moarte în 3—4 ani.

6.23.2.3. PARALIZIA BULBARĂ PROGRESIVĂ LA ADULT

După Hemmer (1953), scleroza laterală amiotrofică ar constitui un grup mai mare de forme cu dezvoltare rapidă, care se împart în 6 categorii: prima categorie ar fi de tipul paraliziei bulbare primare; celelalte ar constitui tipuri care ajung, frecvent, să se extindă la nucleii bulbari.

Istoric. Duchenne a descris-o încă în 1860 ca „paralizie musculară progresivă a limbii, vâului palatului și buzelor”; mai târziu, prescurtat, „paralizie bulbară progresivă”, termen introdus de Wachsmuth (1864). Au fost observate numeroase cazuri, care, pe lângă paralizia mușchilor inervați de nucleii bulbari, prezentau paralizie și deficit în activitatea motorie a esofagului și stomacului. Charcot i-a descris simptomele caracteristice (1870), dar nu a considerat-o ca formă separată a sclerozei laterale amiotrofice, concepție care a dominat gândirea medicală a timpului.

Simptomatologie. Boala apare, de obicei sub forma tulburărilor de vorbire; vocea se modifică, apar dificultăți de fonație cu precădere pentru intonația linguală și nazală. Foarte rar tulburările respiratorii deschid scena (fig. 231). Urmează tulburările de înghițire și masticatie, alteori ocluzia maxilară deficitară poate fi primul semn; după un interval variabil, doi sau mai mulți ani, tulburările se accentuează foarte mult, vocea devine neinteligibilă, limba imobilă, flacidă, fața inexpresivă, cu paralizii ale mușchilor orbiculari, masticatori, care pot uneori avea fibrilație. Capul nu mai poate fi menținut în sus, bolnavul ridicându-l cu mâinile (fig. 232).

Deglutiția se abolește, saliva nu poate fi înghițită, se acumulează în faringe și se prelinge din gură, faringele nu se poate contracta, glota nu se închide și frecvent se produce aspirația salivei în căile aeriene; târziu sînt prinse și corzile vocale, astfel că bolnavul nu mai poate comunica deloc cu cei din jur. Se consideră că vorbirea este asigurată de 100 de mușchi, care, fiind interesați inegal, pot determina tulburări variate de vorbire (Lecuneberg, 1967); în paralizia bulbară progresivă, în faza avansată, sînt toți deficitari.

Examenul clinic al vorbirii, în special în formele incipiente, se face azi foarte atent, acompaniat la nevoie de o analiză sonografică pe bandă, sau glasografică, sau prin metode vizuale de examinare, laringoscopie, laringostroboscopie și, mai rar, analiza procesului motor de bază al vorbirii (Darley, 1969) prin precizarea deficitului motor.

Caracteristic pentru paralizia bulbară cronică este disartria flască, cu alterarea procesului motor de bază al vorbirii (care include tulburări de fonație, respirație, rezonanță, cît și tulburări în articularea vorbirii).

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu:

— tulburările de respirație și fonație ce pot apărea în cadrul miasteniei, miozitelor și, excepțional, cu atrofia scapulo-peroneală tip Stark-Kaesar;

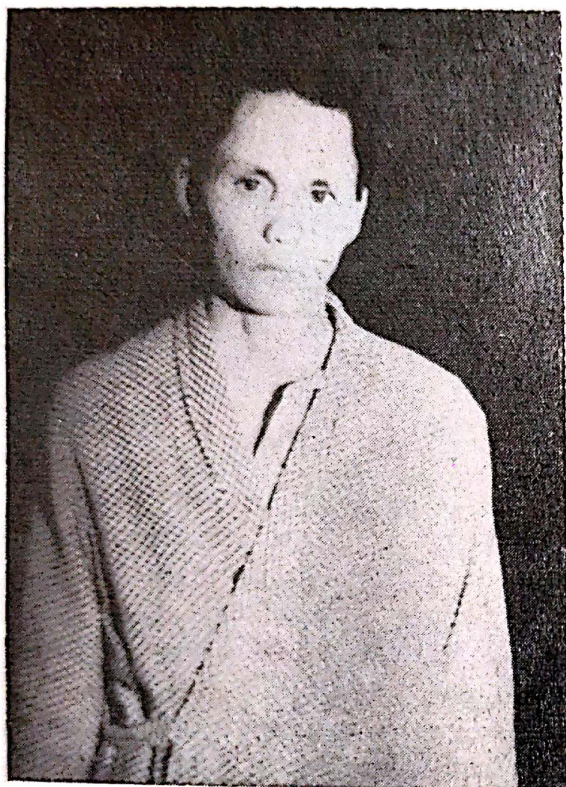


Fig. 231 — Bolnava I.B. la prima internare: diplegie facială și paralizie labio-gloso-laringiană.

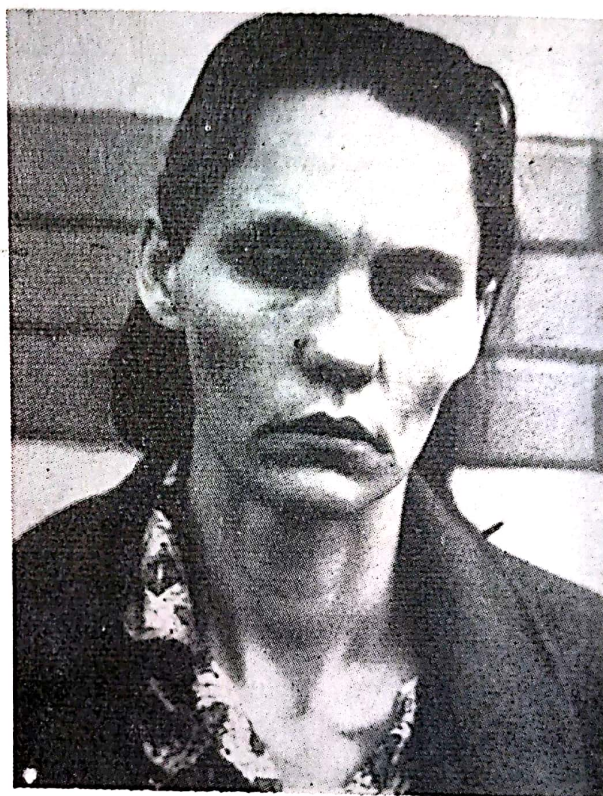


Fig. 232 — Aceeași bolnavă J.B.: paralizie labio-gloso-laringiană, diplegie facială și ptoză palpebrală O.S.

— paralizia bulbară progresivă cu ușoară atrofie a mușchilor centurii scapulare, observată numai în Japonia —, o boală genetică amiotrofică cu transmitere legată de sex;

— siringobulbia, în forma cu sindrom bulbar foarte redus și evoluție lentă, poate avea importante tulburări de fonație și deglutiție;

— paralizia bulbară asociată cu alte boli degenerative;

— coreea cronică Huntington, în faza inițială, cu tulburări de vorbire, de masticatie și deglutiție, asociate cu mișcări involuntare la nivelul mușchilor feței, tulburări psihice și factor eredo-familial;

— demența presenilă Pick, ce se poate asocia cu paralizia bulbară, dar aceasta are un caracter spastic fiind produsă probabil printr-o paralizie supranucleară; bolnavul este amimic, are disartrie severă, hipersalivație cu tulburări de deglutiție, ris involuntar spasmodic, disfagie, apraxie, cu diminuare psihică lentă;

— miopatia oculo-faringiană (Taylor, 1915) poate debuta prin tulburări de deglutiție și respirație. Este o miopatie care interesează și

mușchii oculari, o boală genetică musculară cu modificări electromiografice și enzimatice de tip miogen;

— paralizia bulbară întâlnită în sindroamele paraneoplazice, în boala Hodgkin sau în cursul leucemiei limfatice cronice, cancerul bronșic sau alte tumori maligne, care evoluează clinic chiar dacă tumoarea este extirpată.

Nu trebuie neglijat faptul că, uneori, tulburările vasculare combinate cu anomalii scheletice pot determina instalarea disartriei, disfagiei și atrofiei limbii.

Evoluția este lent-progresivă, apreciindu-se ca vîrstă medie de evoluție 2—3 ani. În stadiul final s-au semnalat în unele cazuri semne clinice și neuropatologice de suferință a neuronilor motori periferici din regiunea măduvei cervicale.

Cauza decesului este însăși paralizia bulbară progresivă sau complicațiile pe care le generează: tahicardia, tulburările circulatorii, dispneea cu atacuri acute de asfixie și, indirect, inaniția, pneumonia prin aspirație.

6.23.3. PARALIZIA BULBARĂ PROGRESIVĂ LA COPIL (BOALA FAZIO-LONDE)

Paralizia mușchilor inervați de ultimii nervi cranieni, secundară degenerării neuronilor motori din trunchiul cerebral, apare la copii sub formă distinctă sau poate fi o variantă clinică a sindromului Werdnig-Hoffmann sau a altei boli ce interesează neuronii motori din trunchiul cerebral cu debut în copilărie.

Istoric. După descrierea paraliziei bulbare progresive a adultului de către Duchenne (1860), cu precizarea substratului neuropatologic de către Charcot (1868), Berger (1876) descrie primul caz de paralizie bulbară progresivă la un copil de 12 ani.

Fazio (1892) și Londe (1893) au delimitat această formă clinică rară cu caracter ereditar, cu debut la copii sau mai târziu. Marinescu (1915) și Paulian (1922) au publicat cazuri ereditare sau familiale de paralizie bulbară progresivă. După cîteva decenii Gomez (1962) demonstrează caracterul degenerativ al leziunilor neuronilor motori din trunchiul cerebral, care este asemănător celui descris în alte boli ale neuronului periferic sau central ca: scleroza laterală amiotrofică sau atrofia musculară spinală Werdnig-Hoffmann.

Simptomatologie. Boala apare între 2 și 10 ani, primul simptom fiind paralizia facială, inițial unilaterală. Cînd apare în primul an de viață copilul are dificultăți la supt și înghițit, iar mai târziu se instalează paralizia vîlului palatin, disartria și, inconstant, ptoza palpebrală.

Nervul facial este prins întotdeauna, ceilalți nervi cranieni (IX—X—XI—XII) sînt prinși înegal. În cazul în care apar semne oculare, perechea a VI-a este prinsă cel mai mult.

Căile cortico-nucleare nu sînt afectate.

Evoluția este foarte lentă, uneori cu perioade de stagnare.

Tulburările de deglutiție duc la tulburări grave de nutriție, iar tulburările respiratorii, prin agravarea progresivă, determină decesul.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe caracterul paralizilor bulbare și elementul familial.

Diagnosticul diferențial se face cu polineuropatiile, cu paralizile multiple de nervi cranieni din cadrul proceselor infecțioase sau tumorale de trunchi cerebral (mai particular astrocitomul).

Miotonia Steinert, cu debut infantil în primul an al vieții, prezintă unele simptome asemănătoare: dificultate la supt, înghițit, asimetrie facială, uneori pareze oculare, reacție miotonică și cataractă.

Miopatiile congenitale pot da paralizia mușchilor faciali faringo-palatali și ai limbii; ele apar foarte devreme și au evoluție rapidă (maximum un an).

Unele anomalii congenitale, platibazia sau chisturi ale fosei posterioare, pot provoca tulburări din partea nervilor cranieni bulbari.

De asemenea, în foarte rare cazuri forma pseudomiastenică de scleroză laterală amiotrofică cu debut la tineri.

Markland și Daly (1971) au încercat să descrie un alt tip de boală a neuronului motor periferic, pe care l-au denumit „*tipul juvenil de paralizie bulbară progresivă*”, care apare în decada a III-a a vieții și are o evoluție foarte lentă. Se caracterizează prin degenerarea nucleilor motori bulbo-pontini, cu atrofia musculară proximală a brațelor, care i-ar conferi oarecare asemănare cu atrofia spinală juvenilă pseudomiopatică tip Kugelberg-Welander.

Încercarea de a descrie forme clinice diferite după vârsta de debut nu aduce vreo precizare în privința etiopatogeniei bolii. Micile deosebiri clinice nu pot omite caracterul comun degenerativ selectiv al leziunilor de la nivelul neuronilor motori.

BIBLIOGRAFIE

- ACILONA V., VIRUEGA A., MORALES F., ALBERCA R. — *Riv. Neurol.*, 1975, 14, 364—369.
- ADAMS R. D. — *New Engl. J. Med.*, 1970, 283, 806.
- AFIFI A. K., ALEU F. P., GOODGOLD J., MACKAY R. — *Neurology (Minneap.)*, 1966, 16, 475—481.
- AMICI R., CARACENI T., NEGRI S. — *Sist. Nerv.*, 1960, 5, 327—355.
- ARNOULD G., TRIDON P., WEBER M., FLOQUET J., ANDRE J. M. — *Rev. neurol.*, 1972, 126, 70—75.
- ASK-UPMARK F. — *Gastroenterologia (Basel)*, 1950, 15, 257—259.
- ASK-UPMARK F., MEURLING S. — *Acta med. scand.*, 1955, 152, 217—222.
- BIEMOND A. — *Confin. neurol. (Basel)*, 1940, 3, 227—244.
- BONDUELLE M., BOUYGUES P. — Sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot), *Encyclopédie Méd.-Chir.* 1970, 17, 708.
- BONDUELLE A., BOUYGUES P., FAVERET C. — *Presse méd.*, 1959, 67, 1 630—1 633.
- BRADLEY W. G., JAROS E. — *Brain*, 1973, 96, 247—258.
- BRAIN LORD, CROFT P. B., WILKINSON M. — *Brain*, 1965, 88, 479—500.
- BRAIT A., FAHN S., SCHWARZ G. A. — *Neurology (Minneap.)*, 1973, 23, 990—1 002.
- BRODY J. A., CHASE T. N., GORDON E. K. — *New Engl. J. Med.*, 1970, 282, 947—950.
- BROWN I. A. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1954, 72, 674—681.
- BROWN J. C., KATER R. M. H. — *Neurology (Minneap.)*, 1969, 19, 185—189.
- BUCHTHAL F. — An Introduction to Electromyography. Scand. Univ. Books, Copenhagen, 1957.
- CAMPBELL A. M. G., WILLIAMS E. R., BARLTROP D. — *J. neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1970, 33, 877—885.

6.23.4. SINDROMUL SCAPULO-PERONIER

În 1866 Brossard descrie pentru prima dată sindromul scapulo-distal, caracterizat prin atrofia mușchilor gambieri, cu picior în poziție de *varus equinus*, urmată de atrofia mușchilor centurii scapulare, sindrom pe care-l considera ca rezultat dintr-un amestec de distrofie musculară scapulară și atrofie musculară peroneală.

Sindromul scapulo-humeral, descris ulterior de Davidenkow (1927), Seitz (1957), Ricker (1958), Stark (1958) și Kaeser (1964), cunoaște numai în ultimul deceniu o clasificare judicioasă, care îi relevă determinismul atât miogen cât și neurogen.

Sindromul scapulo-peroneal apare în:

1. distrofia musculară scapulo-peroneală;
2. sindromul scapulo-humeral tip Davidenkow;
3. atrofia spinală scapulo-peroneală a adultului, cu transmitere dominantă;
4. atrofia spinală scapulo-peroneală la copil (sporadică sau autozomal-recesivă).

După Hausmanova (1962) sînt mai numeroase cazurile care se încadrează în distrofia musculară progresivă.

6.23.4.1. DISTROFIA MUSCULARĂ SCAPULO-PERONEALĂ

Boala debutează în jurul vîrstei de 20 de ani sau mai tîrziu, bărbații fiind mai frecvent afectați (3 : 2).

Atrofiile apar, mai des, la nivelul centurii scapulare și față, urmate de cele ale membrelor inferioare (obișnuit se distinge o asimetrie a amiotrofiilor).

Mușchii sînt afectați aproape la fel ca în distrofia musculară facio-scapulo-umerală tip Landouzy-Dejerine (1885) și atrofia centurii scapulare tip Erb. În 50% din cazuri faciesul miopatic este prezent. Sînt prinși mușchii: pectoral mare și trapez, sternocleidomastoidian și mai puțin: bicepsul, tricepsul, în timp ce deltoidul este păstrat, uneori chiar hipertrofiat.

La nivelul gambelor mușchii mai afectați sînt lungul extensor al halucelui și mușchii peronieri; mușchii mici ai piciorului nu sînt atinși.

În aproximativ 10 ani afectează aproape întreaga musculatură, cu excepția mușchilor mîinii, piciorului și tricepsului sural.

Examenul electromiografic și biopsia musculară evidențiază distrofia musculară; enzimele serice — fosfocreatinkinaza, în particular — sînt ușor crescute. Cu ajutorul examenelor electronomicroscopice s-au individualizat cîteva forme de miopatie: nemalinică (*Central Core Disease*), megaconială și pleioconială, care pot avea acest aspect clinico-evolutiv.

Odată stabilită încadrarea în distrofia musculară progresivă, diagnosticul diferențial trebuie făcut cu distrofia miotonică, care poate avea o distribuție scapulo-peroneală a amiotrofiilor, dar diferă prin celelalte semne proprii (reacția miotonică, cataractă, tulburări gonadice), și cu miopatia scapulo-peronieră ereditară legată de sex (Thomas, 1972).

6.23.4.2. SINDROMUL SCAPULO-HUMERAL TIP DAVIDENKOW

Sindromul descris se caracterizează prin interesarea mușchilor centurii scapulare și lojii anterioare a gambei. Boala apare între 15 și 25 de ani sau mai târziu. Evoluția este asimetrică; ea poate avea, diferit de miopatie, tulburări de sensibilitate „în șosetă” și chiar fasciculații.

Mușchii feței și gâtului nu sînt prinși. În forma aceasta sînt prinși numai porțiunea inferioară a mușchiului trapez, romboidul, supra- și subspinosul, mușchii brațului, cu păstrarea deltoidului; mușchii gambieri anteriori sînt mai puțin prinși; există însă, în plus, atrofii la nivelul mușchilor intrinseci ai plantei și picior *varus equinus*.

Evoluția este benignă; atrofiile nu se extind la alte grupe musculare.

După descrierea lui Davidenkow nu au fost prezentate alte cazuri pînă în 1969, cînd se publică în Japonia observația efectuată pe 3 cazuri, 3 frați cu sindrom scapulo-humeral, acompaniat de tulburări de sensibilitate distale și cu evoluție benignă. Examenul electromiografic a pus în evidență, însă, un proces de denervare și biopsia de nerv semnală o ușoară demielinizare. Davidenkow a clasificat acest sindrom ca subtip (Up 12) al atrofiei peroneale (Charcot-Marie-Tooth).

Azi se consideră acest tip de sindrom ca o boală distinctă, determinată genetic, care are unele elemente comune cu atrofia musculară peroneală.

6.23.4.3. ATROFIA MUSCULARĂ SPINALĂ SCAPULO-PERONEALĂ CU TRANSMITERE DOMINANTĂ

Boala apare între 30 și 50 de ani cu deficit și amiotrofii la gambe și plante, fiind prinși mușchii: lungul extensor al halucelui și flexorul halucelui, mușchii peronieri, tricepsul sural, tibialul posterior. În teritoriile afectate apar mari fasciculații. Atrofiile au caracter progresiv, uneori interesează și mușchii feței, faringelui și laringelui.

La nivelul musculaturii centurii scapulare, topografia atrofiilor musculare este diferită de cea de tip miogen. Este prinsă partea superioară a mușchiului trapez, sternocleidomastoidianul, precum și romboidul, mușchiul supra- și subspinos și foarte mult tricepsul, în timp ce mușchii: *se-ratus*, deltoid, biceps rămîn relativ puternici.

Evoluția este lentă, dar după 15 ani toți bolnavii sînt imobilizați la pat sau cărucior.

Examenul electromiografic în aceste cazuri a arătat un traseu neurogen la nivelul membrelor inferioare, iar la nivelul centurii scapulare s-a evidențiat un traseu neurogen acompaniat de altul miogen.

Un caz ajuns la necropsie a prezentat leziuni degenerative evidente la nivelul neuronilor motori medulari și bulbari și atrofii musculare de tip neurogen în musculatura membrelor superioare.

Posibilitatea apariției traseului electromiografic de tip „miogen” în formele avansate de boală este azi explicată ca o urmare directă a degenerării parțiale a nervului, a gradului variabil de reinervare și de activitate a unor fibre hipertrofiate.

Diagnostic diferențial. Forma scapulo-peroneală de atrofie musculară spinală trebuie diferențiată de tipul Kugelberg-Welander prin vîrsta de debut, modul de transmitere și topografia amiotrofiilor membrelor proximale la început. De asemenea, scleroza laterală amiotrofică cu debut peronier poate pune probleme, dar evoluția acesteia, apariția semnelor piramidale și bulbare, lipsa factorului familial sînt elemente distinctive importante.

6.23.4.4. ATROFIA MUSCULARĂ SPINALĂ SCAPULO-PERONEALĂ RECESIVĂ

Boala apare la copii în primii 5 ani sau chiar curînd după naștere, cu deficit motor și atrofie în teritoriul musculaturii gambiere (anterioară și posterioară), mai mult sau mai puțin difuză. Mai tîrziu sau uneori concomitent este prinsă și musculatura centurii scapulare. Copiii prezintă frecvent deformări ale picioarelor în *equino-varus* sau *pes cavus*.

Examenul electromiografic arată traseu neurogen. Viteza de conducere rămîne normală.

Evoluția este lentă, nu afectează cordul, iar intelectul rămîne normal.

BIBLIOGRAFIE

- ALDREN TURNER J. W. — *Brain*, 1949, 72, 25.
ANDRE J. M., ANDRE M., FLOQUET J., TRIDON P., ARNOULD G. — *Ann. méd. Nancy*, 1972, 11, 925—938.
BECKER P. E. — *Dystrophia musculorum progressiva*, Georg Thieme, Stuttgart, 1953.
BIEMOND A. — *Acta psychiat. scand.*, 1955, 30, 25.
BIEMOND A., DANIELS A. P. — *Brain*, 1934, 57, 91.
BODECHTEL G. (ed.) *Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder*, vol. II, Georg Thieme, Stuttgart, 1963.
BOERSNER W. — *Confin. neurol. (Basel)*, 1952, 12, 1.
CHAMBERS R., MACDERMOT V. — *Lancet*, 1957, 272, 397.
COERS C., PELC S. — *Acta neurol. belg.*, 1954, 54, 166.
DAVIDENKOW S. — *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1929, 122, 628.
DAVIDENKOW S. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1939, 41, 694.
DENNY-BROWN D., PENNYBACKER J. B. — *Brain*, 1938, 61, 311.
DRĂGĂNESCU S., IONESCU I., VOINESCU S., STERIADE M. — *Z. Nevropat. Psihiat.*, 1957, 57, 1 409.
DYCK P. J., LAMBERT E. H. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1968, 18, 603—618; 619—625.
FENICHEL G. M., EMERY E. S. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1967, 17, 257.
FREEMAN W. — *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1946, 5, 207.
GIBSON R. — *Brit. med. J.*, 1956, 2, 1 281—1 283.
HAASE G. R., SHY G. M. — *Brain*, 1960, 83, 631.
HALLEN O. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1966, 188, 1—11.
HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I., ZIELINSKA ST. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1962, 183, 377.
HELWEG-LARSEN H., HAUGE M., SAGILD U. — *Acta genet. (Basel)*, 1955, 5, 263.
IONESCU V., RADU H., NICOLESCU P. — *Rev. Roum. Neurol.*, 1971, 8, 419—425.
KAESER H. E. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1964, 186, 379.
KAESER H. E. — *Brain*, 1965, 88, 407—418.
LAXENAIRE M., PICARD L., ANDRE J. M. — *Ann. Méd. (Nancy)*, 1970, 9/10, 609—611.
MCARDLE B. — *Clin. Sci.*, 1951, 10, 13.
MEADOWS J. C., MARSDEN C. D. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1969, 20, 9—12.

- MILHORAT A. T. — *Proc. Res. nerv. ment. Dis.*, 1953, 32, 400.
 MOYA G. — *Rev. neurol.*, 1960, 103, 431—455.
 MUNZER F. TH. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1927, 96, 246.
 NEVIN S. — *Quart. J. Med.*, 1936, 29, 51.
 RADU H. — *Patologia unității motorii*, Edit. medicală, București, 1978.
 RICKER K., MERTENS H. G. — *Europ. Neurol.*, 1968, 1, 275.
 RIMBAUD L., GIRAUD G. — *Rev. neurol.*, 1921, 37, 1 004.
 SERRATRICE G., ROUX H., AQUARON R., GAMBARELLI D., BARET J. — *Sem. Hôp. Paris*, 1969, 45, 2 678—2 683.
 SHY G. M., MAGEE K. R. A. — *Brain*, 1956, 79, 610.
 SPILLER W. G. — *J. nerv. ment. Dis.*, 1907, 34, 14.
 STARK P. — *Étude clinique et génétique d'une famille atteinte d'atrophie musculaire progressive neuronale (amyotrophie de Charcot-Marie)*, Thesis, Basel, 1958; *J. Génét. hum.*, 1958, 7, 1.
 WALTON J. N. — *Lancet*, 1956, 30, p. 1 023.
 WALTON J. N., NATTRASS F. J. — *Brain*, 1954, 77, 169.
 WEISENFELD S., MESSINGER W. — *Amwr. Reart. J.*, 1952, 43, 170.
 WELANDER L. — *Acta psychiat. belg.*, 1947, suppl. 46, 329.
 WELANDER L. — *Acta med. scand.*, 1951, 141, 265.
 WOHLFART G. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1942, 153, 189—204.
 WOHLFART G. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1949, 61, 599.
 WOOLF A. L., TILL K. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1955, 48, 189.
 ZELLWEGER H., McCORMIC W. F. — *Helv. paediat. Acta*, 1968, 23, 643—649.

6.23.5. ATROFIA MUSCULARĂ SPINALĂ CRONICĂ PROXIMALĂ PSEUDOMIOPATICĂ (SINDROMUL KUGELBERG-WELANDER)

O boală genetică cu transmitere autozomal-recesivă, denumită inițial drept „atrofie musculară progresivă neurogenă, familială simulând distrofia musculară progresivă“ datorită debutului proximal al amiotrofiilor.

Ea se caracterizează prin: deficit motor și amiotrofii proximale simetrice, progresive distal, cu fibrilații și fasciculații și modificări electromiografice de tip neurogen (chiar în cazuri subclinice) și anatomopatologic prin leziuni degenerative primare situate la nivelul neuronilor motori spinali.

Istoric. În 1908 Ballet și colab. și mai târziu Hurwitz (1936) și Sult (1939), citați de Norris (1965), publică unele cazuri de distrofii musculare progresive care prezentau fasciculații și abolirea reflexelor osteotendinoase, pe care le-au considerat pe atunci drept forme de trecere neuromusculare. Tot așa și Wohlfart în publicația sa (1943) interpreta cele două cazuri familiale de distrofie musculară cu fasciculații drept forme de tranziție dintre distrofia musculară și boala Charcot-Marie-Tooth.

Din 1945, prin introducerea examenului electromiografic în clinică, a devenit posibilă diferențierea atrofiei musculare neurogene de cea mio-genă. Kugelberg (1949), într-un studiu asupra examenului electromiografic, a arătat cum în 4 cazuri, considerate drept distrofii musculare progresive, examenul electromiografic a precizat natura neurogenă, spinală a atrofiilor musculare proximale. În 1952 Kugelberg și Welander într-un studiu complex (pe 12 cazuri) delimitează această formă particulară de atrofie musculară spinală proximală progresivă, cu caracter familial, care în evoluția ei nu prezintă simptome bulbare sau de neuron motor central. Wohlfart, reexaminând cazurile publicate anterior, le grupează în categoria atrofiilor musculare proximale progresive (1955) con-

firmind că studiile lui Kugelberg și Welander au delimitat o entitate nosologică distinctă de atrofie musculară spinală, proximală, progresivă (pseudomiopatică). De atunci au fost publicate cazuri puține — în Europa și alte continente — (majoritatea descendenți ai familiilor europene), precum și în Arabia, Japonia, Tunisia, Israel. În general boala este întâlnită rar și evoluează foarte lent.

Simptomatologie. Debutul bolii destul de greu de precizat datorită caracterului insidios al simptomului inițial, deficitul motor la nivelul musculaturii centurilor. Deficitul apare în ordine: întâi la musculatura pelviană și apoi la umăr. În cazurile princeps debutul a fost juvenil, dar autorii menționau că sindromul poate apărea la orice vîrstă (fig. 233 A, A', B, B'). Statistic, Namba (1970) precizează că în majoritatea cazurilor debutul este fie juvenil, fie în perioada de adolescență, cu predominanță la băieți, mai ales în formele timpurii. Boala se transmite în mod autozomal-recesiv din părinți heterozigoți aparent sănătoși.

Unele boli infecțioase ale copilăriei (pojar, tuse convulsivă) sau imobilizarea la pat, accelerează apariția și evoluția bolii. O stare febrilă banală poate determina un debut acut, care poate sugera o poliomielită acută.

În ultimii ani se semnalează apariția variantelor genetice rare: forma cu transmitere dominantă sau forma autozomală legată de sex (după autorii japonezi). Se cunosc și forme sporadice care, probabil, ar fi tot autozomal-recesive.

Se menționează că variantele genetice rare, diferă totuși de forma originală prin debutul tardiv (după 40 de ani) și prezența semnelor bulbare.

Vîrsta de debut și severitatea evoluției, ca și în alte boli eredo-degenerative, sînt asemănătoare în aceeași familie. Cînd deficitul motor la nivelul mușchilor bazinului și ai coapselor apare de timpuriu, copilul se ridică greu și merge tîrziu.

Cînd apare la adolescență mersul se modifică, devine mai lent, bolnavul reușește numai cu efort să urce sau să coboare scările. Ridicarea de pe sol se face, caracteristic deficitului motor proximal, „prin autocățărare” (Gowers). Bolnavul nu poate sări, alerga, cade ușor, evită să se așeze pentru că se ridică din ce în ce mai greu. Ulterior deficitul proximal apare și la musculatura centurii scapulo-humerale, abducția și ridicarea brațelor se fac tot mai greu, bolnavul avînd dificultăți la îmbrăcat, pieptănat etc. În interiorul mușchilor deficitari apar frecvent (50%) fasciculații, simptom cu valoare mare de diagnostic. Ele pot trece neobservate la copii și femei cu panicul adipos dezvoltat sau dacă se produc în teritoriul muscular profund. Constant fasciculațiile preced atrofiile musculare care se instalează foarte lent, devin evidente, întâi la nivelul mușchilor bazinului, ai coapselor și mai tîrziu la nivelul centurii scapulare, propagîndu-se către braț, antebraț în final. Mușchii extensori la antebraț sînt, de obicei, mai afectați, iar mușchii mici ai mîinilor sînt puțin și difuz prinși, cu funcționalitate foarte mult timp păstrată. La nivelul membrelor inferioare propagarea deficitului și atrofiilor se face spre extremități, mușchii gambelor și ai plantelor sînt prinși ultimii.

Absența fasciculațiilor nu infirmă diagnosticul de amiotrofie neurogenă; ele pot fi decelate prin examenul EMG, apărînd pe traseu sub

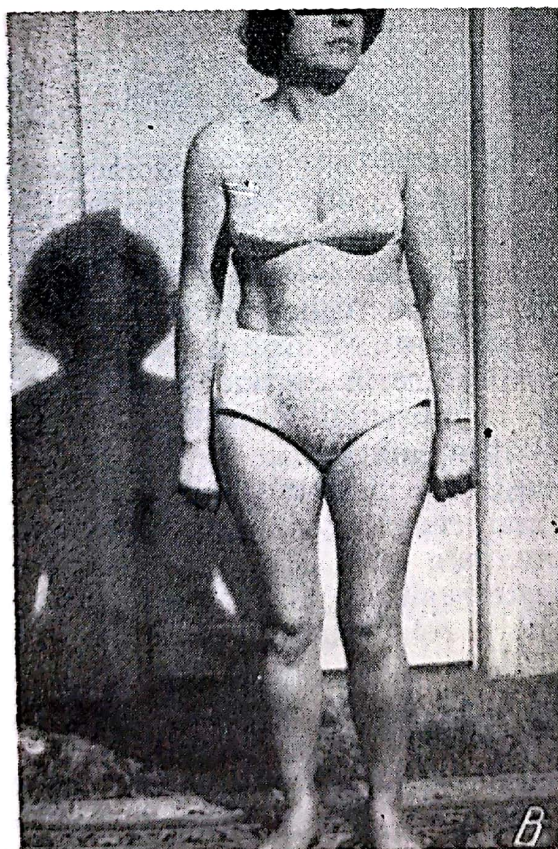
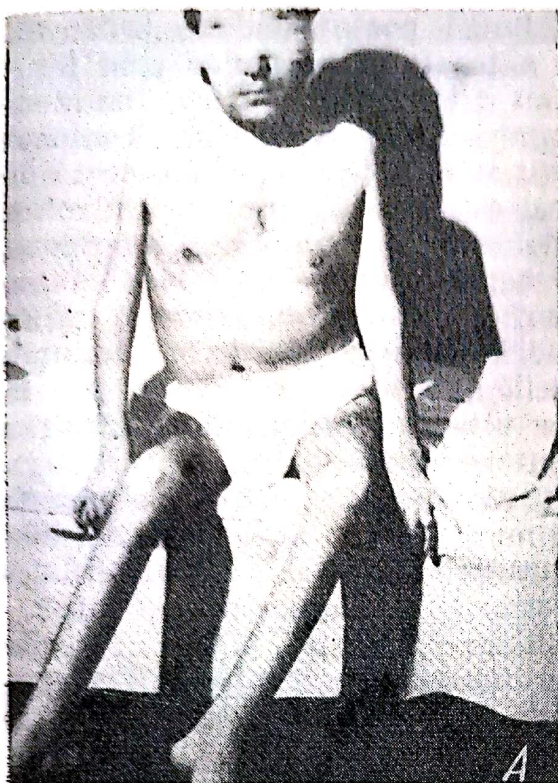


Fig. 233 — Boală Kugelberg-Welander cu debut juvenil la doi frați.
A, A' — fratele (față și profil; debut la 2 ani; B, B' — sora (față și spate): debut la 8 ani.

formă de fibrilații electrice. Evoluția lungă poate conduce la atrofii extreme, cu înlocuirea aproape totală a țesutului muscular prin țesut conjunctiv. Deficitul motor și atrofiile au o topografie asemănătoare celei observate în distrofia musculară progresivă. Bolnavii au o accentuată lordoză, scolioză, scapulae alatae. În acest stadiu mersul se face cu înclinări laterale accentuate, ridicarea din pat este posibilă numai prin rotire și cățărare. Mult mai rar se observă deformarea membrelor inferioare, a plantelor — picior ecvin, *pes cavus*. Progresiv reflexele osteotendinoase diminuează și dispar întâi în teritoriile atrofice, ultimele abolindu-se reflexele achiliene. În evoluție nu apar modificări obiective de sensibilitate sau din partea nervilor cranieni. Cazurile prezentate în ultimii ani, la care s-au semnalat tulburări din partea ultimilor nervi cranieni, aveau unele particularități în modul de transmitere ereditară.

Examen de laborator. La aproximativ 50% din cazuri se găsește o creștere a nivelului creatinkinazei, în mică măsură și al aldolazei, lacticodehidrogenazei, glutamic-oxalacetic-transaminazei și glutamicpiruvic-transaminazei, ca dovadă a creșterii permeabilității membranei musculare, modificare proprie distrofiei musculare progresive. Totuși, valorile creatinkinazei sînt mai reduse în comparație cu cele din distrofia musculară progresivă; creșterea ei este produsă de leziunile musculare de tip distrofie, asociate în formele mai vechi.

Creatina serică și cea urinară sînt crescute, iar creatinina urinară, redusă proporțional cu gradul atrofiei musculare. Se înregistrează o scădere a 17-cetosteroizilor și a aminoacizilor urinari.

Examenul electromiografic este modul cel mai simplu și sigur de a preciza caracterul neurogen sau miogen al atrofiei musculare și are avantajul posibilităților abordării oricărui mușchi, precum și a repetării lui la intervalele dorite.

Cele mai corecte date se obțin pe un mușchi cu un grad moderat de atrofie. În repaus se constată creșterea bruscă a activității de inserție, aspect de activitate pseudomiotonică. Potențialele de acțiune au voltaj și durată mai reduse, unele cu aspect de potențiale bi- și trifazice într-o singură fibră musculară, modificare cunoscută ca fenomen de fibrilație.

Se constată uneori în repaus unde pozitive „în dinți de pieptene“, potențiale pozitive de denervare, în opoziție directă cu undele mari negative produse de potențialele de acțiune. În mușchiul relaxat se observă fasciculația, activitatea involuntară a unităților motorii.

Contractia voluntară produce o creștere a activității de fibrilație.

Numărul unităților motorii este mai redus, dar amplitudinea și durata lor este crescută. Se observă potențiale mari chiar gigante, adeseori polifazice. Amplitudinea crescută este realizată de creșterea intensității curentului în unitatea motorie datorită reinervației colaterale.

În această boală există tendința de a înregistra potențiale de acțiune cu componente reminiscente din descărcarea asincronă a unui grup de unități motorii.

Kugelberg (1949) a subliniat apariția modificărilor EMG secundare, de tip miopatic, în mușchii foarte atrofiați sub forma potențialelor compuse numai din fibre puține sau cu densitate foarte redusă. Potențialele unității motorii sînt de amplitudine joasă și durată scurtă, uneori cu caracter policiclic.

Viteza de conducere motorie și senzitivă nu se modifică.

Biopsia musculară pune în evidență modificări clasice de atrofie musculară de tipul denervării: cîmpuri total degenerate alături de altele intacte. Grupul atrofiat este adeseori delimitat de o zonă de atrofie fasciculară care separă fibrele reziduale de țesutul de legătură. În fibrele musculare extrem de atrofiate nu se disting decît nucleii picnotici. Sînt atrofiate atît fibrele tip I, cît și cele tip II, predominînd acestea din urmă. În procesele cu instalare rapidă apar fibre-țintă „target”, utile pentru precizarea diagnosticului. Se observă izolat fibre denervate, mici angulate, printre fibrele musculare normale mari, precum și fenomenul de reinervare sub forma grupajelor, o creștere a densității fibrelor în interiorul zonei fibrelor denervate. Fibrele „target” și grupajele sînt argumente diagnostice pentru atrofia neurogenă medulară. Microscopia electronică descrie degenerescență focală a benzii I și alterări variate ale benzii Z, uneori și incluzii în mitocondrii. Fibrele restante pot avea leziuni de tip miogen și splottinguri (Walton, 1971).

La nivelul măduvei **examenul anatomopatologic** relevă o pierdere neuronală masivă în cornul anterior pînă la dispariție completă. Nu s-au găsit alte modificări în bulb sau punte.

Examenul LCR este normal.

Diagnosticul atrofiei musculare spinale juvenile pseudomiopatie este dificil datorită asemănării cu distrofia musculară progresivă tip Duchenne sau tip scapulo-peroneal. Ambele afecțiuni au simptome superpozabile: caracter familial, vîrsta mică de debut, modificări de mers, dificultatea la urcare și ridicare de pe sol, mersul legănat, lordoza, scapulae alatae, deficit motor și amiotrofii predominant proximale, diminuarea reflexelor osteotendinoase.

Unicul simptom, fasciculația, este hotărîtor pentru diagnosticul clinic, dar se întîlnește numai la 50% din cazuri. De aceea **examele paraclinice** — electromiografic, enzimatic și biopsic — sînt necesare pentru a preciza etiologia procesului patologic.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu alte boli degenerative ale neuronului motor periferic; astfel, cu boala Werdnig-Hoffmann, care apare mai devreme, chiar din viața intrauterină și evoluează rapid spre moarte (în medie 4 ani).

În forma ușoară (benignă) a bolii Werdnig-Hoffmann debutul are loc în jurul vîrstei de 2 ani, dar deși evoluția este ceva mai lentă, tulburările funcționale sînt mari și copilul ajunge repede în stadiul grabatar.

Boala Werdnig-Hoffmann diferă de boala Kugelberg-Welander și prin lipsa modificărilor enzimatice, a reduselor modificări „pseudomiopatie” și, mai ales, prin particularitățile traseului electromiografic de repaus și aspectul histochimic al mușchilor.

Și alte boli cronice ale neuronului motor periferic care afectează musculatura centurilor trebuie luate în considerare, astfel: atrofia scapulo-peroneală (boala Stark-Kaeser) cu debut la vîrsta adultă și transmitere cu caracter dominant; cu atrofia neurogenă ce simulează o distrofie musculară facio-scapulo-humerală (boala Fenichel) ce apare la adolescență și are caracter staționar sau cu varianta scapulo-humerală (forma Vul-

pian-Bernhardt), atrofia musculară spinală progresivă Aran-Duchenne care are evoluție distal-proximală și foarte rar are caracter familial.

Evoluția bolii este foarte lentă; se citează intervale de peste 30 de ani; prognosticul este mai sever în formele cu debut juvenil. Există perioade de staționare sau chiar de ameliorare ca urmare a procesului de reinervare compensatorie. Deoarece bolnavii păstrează foarte mult timp motilitatea degetelor, posibilitatea de a sta în picioare și de a se mobiliza, trebuie ajutați să-și continue activitatea cât mai mult posibil și să preîntâmpine deformările scheletice prin mijloace fizioterapeutice și ortopedice. Metodele de recuperare motorie în centre bine dotate favorizează prelungirea perioadei de staționare.

BIBLIOGRAFIE

- ABERFELD D. C., NAMBA T. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1969, 20, 253—256.
 ALMOG C., TAL E. — *Confin. neurol. (Basel)*, 1969, 30, 5—6, 313—324.
 AMICK L. D., SMITH H. L., JOHNSON W. W. — *Acta neurol. scand.*, 1966, 42, 275—295.
 ARMSTRONG R. M., FOGELSON M. H., SILBERBERG D. H. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1966, 14, 208—212.
 BAKER A. B. — *Clinical Neurology*, vol. IV, A. Hoeber-Harper Book, New York, 1962, p. 1743—1816.
 BARSY TH., DE, HARIGA J., CLAES C. — *Encéphale*, 1966, 6, 541—557.
 BECKER P. E. — *Z. menschl. Vererb.-u. Konstit. — Lehre*, 1963, 37, 193—220.
 BECKER P. E. — Atrofia musculorum spinalis pseudomyopathica („Hereditäre neurogene proximale Amyotrophie“ Kugelberg-Welander). În: „Humangenetik“, (ed. Becker P. E.), vol. V/1, Georg Thieme, Stuttgart, 1966, p. 347—360.
 BRANDT S. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1950 b, 63, 218—228.
 BUCHTHAL F., ZANDER OLSEN P. — *Brain*, 1970, 93, 15—30.
 BUNDEY S., LAVELACE R. F. — În: „Recent Advances in Myology“, (ed. Bradley, W. E., Gardner-Medwin, D. P., Walton J. N.), Excerpta Medica, Amsterdam, 1975, p. 566—570.
 BUSCAINO G. A., PAOLOZZI C. — *Acta neurol. (Napoli)*, 1973, 18, 373—382.
 COTTON J. B. — *Lyon méd.*, 1965, 213, 1295—1298.
 DRACHMAN D. B., MURPHY S. R., NIGAM M. P., HILLS J. R. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1967, 16, 14—24.
 DUBOWITZ V. — *Brain*, 1964, 87, 707—718.
 EDSTRÖM L., KUGELBERG E. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1968, 31, 424—433.
 FENICHEL G. M., EMERY E. S., HUNT P. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1967, 17, 257—260.
 FURUKAWA T., TSUKAGOSHI H., SUGITA H., TOYOKURA Y. — *J. neurol. Sci. (Amst.)*, 1969, 9, 389—397.
 GARDNER-MEDWIN D., HUDSON P., WALTON J. N. — *J. neurol. Sci. (Amst.)*, 1967, 5, 121—158.
 GATH I., SJAASTAD O., LØKEN A. C. — *Neurology (Minneap.)*, 1969, 19, 344—352.
 GIMENO A., TRUEBA J. L., BLANCO M., GOSALVEZ M. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1973, 36, 806—812.
 GROSS M. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1966, 29, 29—34.
 HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I. — Infantile and Juvenile Spinal Muscular Atrophy. În: „Muscle Diseases“, (ed. Walton J. N., Canal N., Scarlato G.), Proc. Internat. Congr., Milano, 19—21. V. 1969; Excerpta Med. Found., Amsterdam, 1970.
 HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I., SOBKOWICA H., ZIELINSKA S., DOBOSZ I. — *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.*, 1962, 90, 255—267.
 HURWITZ L., LAPRESLE J., GARCIN R. — *Rev. neurol.*, 1961, 104, 97—107.
 IONASESCU V., LUCA N. — *Acta neurol. scand.*, 1964, 40, 47—57.

- KAESER H. E. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1964, 186, 379—384.
- KUGELBERG E. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1949, 12, 129—136.
- KUGELBERG E., EDSTRÖM L., ABBRUZZESE M. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1970, 33, 319—329.
- KUGELBERG E., WELANDER L. — *Acta psychiat. scand.*, 1954, 29, 42—43.
- KUGELBERG E., WELANDER L. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1956, 75, 500—509.
- MAGEE K. R., DE JONG R. N. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1960, 2, 677—682.
- MATSUNAGA M., INOKUCHI T., OHNISHI A., KUROIWA Y. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1973, 36, 104—111.
- MEADOWS J. C., MARSDEN C. D. — *Neurology (Minneap.)*, 1969, 19, 53—58.
- NUMENTHALER M. — Myopathy in Neuropathy. In: „Muscle Diseases“, (ed. Walton J. N., Canal N., Scarlato G.), Proc. Internat. Congr., Milano, May 19—21. V, 1969; Excerpta Med. Found., Amsterdam, 1970, p. 585—598.
- NAMBA T., ABERFELD D. C., GROB D. — *J. neurol. Sci. (Amst.)*, 1970, 11, 401—423.
- PEARCE J., HARRIMAN D. G. F. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1966, 29, 509—520.
- RADU H., SECELEANU A., MIGEA S., TÖRÖK Z., BORDEIANU L., SECELEANU S. — *Acta neurol. belg.*, 1966, 66, 409—427.
- ROTTHAUWE H. W., KOWALEWSKI S., CERQUEIRO M. — *Arch. Kinderheilk.*, 1965, 173, 41—48.
- SPIRA R. — *Confin. neurol. (Basel)*, 1963, 23, 245—255.
- STAAL A., WENT N., BUSCH F. M. — *J. neurol. Sci. (Amst.)*, 1975, 25, 57—74.
- STARK P. — Etude clinique et génétique d'une famille atteinte d'atrophie musculaire progressive neurorale (amiotrophie de Charcot-Marie), Thesis, Basel, 1958; *J. Génét. hum.*, 1958, 7, 1.
- STEELE J. C., RICHARDSON J. C., OLSZEWSKI J. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1964, 10, 333—359.
- TSUKAGOSHI H., NAKANISHI E., KONDO K., TSUBAKI T. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1965, 12, 597—603.
- TSUKAGOSHI H., SHOJI H., FURUKAWA T. — *Neurology (Minneap.)*, 1970, 20, 1188—1193.
- TSUKAGOSHI H., SUGITA T., FURUKAWA T., TSUBAKI T., ONO E. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1966, 14, 378—381.
- VINKEN P. J., BRUYN G. W. (ed.) — Handbook of Clinical Neurology, vol. XXII, part. a II-a, North-Holland Publ. Comp., Amsterdam, 1975.
- WELANDER L. — *Acta med. scand.*, 1951, 141, suppl. 265.
- WIESENDANGER M. — *Psychiat. Neurol. Neurochir.*, 1961, 64, 224.
- WOHLFART G. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1942, 153, 189—204.
- WOHLFART G., GAMSTORP I. — Chronic Progressive Disorders of the Lower Motor Neuron. In: „Ass. Res. Neuromusc. Dis.“, (ed. Adams R. D., Eaton L. M., Miton Shy G.), vol. XXXIII, Neuromuscular Disorders (The Motor Unit and Its Disorders), The Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1960, p. 659—693.
- ZELLWEGER, H., SIMPSON J., MCCORMICK W., IONASESCU, V. — *Neurology (Minneap.)*, 1972, 22, 957—963.

6.23.6. ATROFIA MUSCULARĂ SPINALĂ INFANTILĂ (Boala Werdnig-Hoffmann)

Este o boală eredo-familială a primei copilării, caracterizată clinic prin deficit motor și atrofii musculare, iar anatomic prin degenerarea neuronilor motori medulari.

După descrierea clasică boala ar începe încă din perioada fetală sau în primii 2 ani de viață evoluind spre moarte sau stare grabatară în maximum 4 ani.

Boala se transmite în mod autozomal-dominant și recesiv legată de sex. Referitor la modul de transmitere persistă două ipoteze: una unitară după care o singură condiție genetică este variată ca intensitate clinică, cu grad de penetranță diferit, și alta care sugerează posibilitatea existenței a 3 gene separate allomorfe. Incidența bolii este apreciată la 1 la 20 000 de nașteri (Pearn, 1973) și 1 : 400 de nașteri în familiile bolnavilor.

Modificările neuro-anatomice, de tip degenerativ sînt cantonate la nivelul neuronilor motori din coarnele anterioare ale măduvei predominant în regiunea cervicală și lombo-sacrată. Numărul neuronilor motori este redus; cei rămași sînt mici, cu nucleii picnotici și foarte puține granulații Nissl și au un ușor grad de neuronofagie. Rădăcinile anterioare sînt subțiate ca urmare a demielinizării și degenerării axonilor, ce contrastează cu cei ai rădăcinilor posterioare, bine conservați. Neuronii nucleilor motori bulbari pot fi uneori afectați, dar mult mai slab. Celulele mari motorii corticale rămîn intacte.

Istoric. Werdnig (1891) și Hoffmann (1893) au descris primele cazuri de atrofie musculară infantilă cu debut în primul an de viață, cu atrofii proximale, fasciculații și generalizare rapidă. Introducerea electromiografiei în clinică (1945) a facilitat precizarea caracterului neurogen al atrofiilor musculare dovedind că procesul patologic lezează segmentul neuronal al unității motorii. Mai tîrziu Buchtal (1965) a evidențiat un traseu electromiografic de repaus propriu acestei boli care a contribuit la definirea ei ca entitate nosologică distinctă.

Mult timp unii autori au considerat-o asemănătoare cu miatonia Oppenheim, care era diferită numai prin aceea că procesul degenerativ la nivelul neuronilor motori medulari era stins la naștere. Alți autori fac legătura dintre forma a treia — ușoară de boală (care debutează la 2 ani) și atrofia musculară spinală, juvenilă Kugelberg-Welander.

Deoarece cunoștințele actuale nu oferă substratul molecular al anomaliilor care duc la degenerarea neuronului motor nu se poate decide asupra caracterului comun sau distinct al suferinței neuronului motor.

Simptomatologie. În forma precoce ca și în miatonia congenita Oppenheim tulburările apar încă în viața intrauterină. Mama constată că mișcările fătului sînt slabe sau diminuează progresiv după o perioadă cu mișcări puternice. La naștere sau după cîteva luni se constată că mișcările copilului au amplitudine foarte redusă în toate segmentele, deficit mai pronunțat proximal, însoțit de hipotonie accentuată difuză care permite examinadorului să producă hiperextensia degetelor mîinii, hiperflectarea trunchiului pe coapse și flectarea membrelor inferioare peste cap. Mișcările voluntare ale membrelor se reduc proximal foarte mult dînd nu aspect de paralizie generalizată. Deficitul proximal reduce și amplitudinea mișcărilor toracelui în timpul inspirației, respirația fiind mai mult diafragmatică. Copilul nu-și poate ridica capul de pe pernă, membrele stau în abducție și sînt rotate în afară. Amiotrofiile ca și fasciculațiile mușchilor scheletici sînt mascate de paniculul adipos abundent. Copilul tușește, plînge foarte slab, nu poate țipa. Progresiv suferă și deglutiția, care devine tot mai dificilă, însoțită de atrofii și fasciculații în limbă, stadiu în care reflexele osteotendinoase în totalitate scad și dispar. În 60% din cazuri boala este evidentă în primele 6 luni; după această perioadă copilul deși a învățat să se ridice începe să regreseze,

schitează doar mișcarea de ridicare și revine la stadiul inițial de decubit dorsal. De obicei deficitul motor apare la nivelul musculaturii centurii pelviene, se extinde apoi la centura scapulară, apoi la picioare, antebrațe, ultimele fiind atinse degetele. Atrofia se generalizează și este foarte accentuată, de la început, în formele cu decubit precoce.

Nucleii bulbari pot fi atinși, dar mult mai târziu, de cele mai multe ori înaintea morții. Copilul moare prin infecție respiratorie. S-au citat cazuri în care boala s-a oprit în evoluție, dar a lăsat sechele grave cu mari deformări scheletice.

S-au descris 3 forme clinice: a) *severă*; b) *medie*; c) *ușoară*.

a) *Prima formă* se manifestă încă din viața intrauterină, are evoluție rapidă cuprinzând toți mușchii, inclusiv cei din teritoriul nervilor bulbari, conducând la deces în primele 10 luni de viață. Copilul pare complet paralizat, deficitul motor cuprinde atât membrele, cât și trunchiul, cu predominanță membrele inferioare, concomitent cu o hipotonie generalizată. Se observă constant atrofii importante în mușchii axiali; musculatura feței nu este atinsă, expresia feței rămânând normală. Suptul, înghițitul se fac cu mari dificultăți, iar saliva se acumulează în faringe; limba este atrofiată și prezintă fasciculații; plîsul, țipătul sînt extrem de slabe. Toate reflexele osteotendinoase se abolesc.

b) *În grupa a doua* denumită *forma de intensitate medie*, boala apare între lunile a doua și a douăsprezecea, deficitul motor și atrofiile musculare au topografie predominant proximală, iar evoluția în medie de 4 ani. La unii dintre bolnavi se poate produce o ameliorare temporală a forței musculare, probabil prin procesul de renervare a mușchiului atrofiat de către neuronii motori rămași în activitate.

c) *În grupa a treia*, considerată azi „*benignă*” boala apare în al doilea an de viață, cuprinde musculatura centurii pelvine și are tendința de a rămîne cantonată numai la acest nivel, reflexele osteotendinoase fiind mult timp păstrate. Clinic, această formă se aseamănă cu distrofia musculară progresivă, copilul are mersul legănat iar manevra Gowers pune în evidență tendința la autocățărare. Deformarea piciorului însă este diferită. În atrofia spinală infantilă există o tendință la eversiune opusă celei de inversiune a piciorului proprie distrofiei Duchenne. După unii autori această formă ar fi de fapt atrofia musculară spinală proximală juvenilă Kugelberg-Welander care are prognostic mai bun, fiind o dovadă de continuitate între formele ușoare de atrofie musculară infantilă și cea juvenilă.

În oricare dintre aceste forme nu există tulburări de sensibilitate sau psihice, nici leziuni la nivelul mușchiului cardiac.

Examen de laborator. Cercetările din ultimii ani au demonstrat existența unor deosebiri între această boală și celelalte atrofii musculare spinale progresive. Toate examenle biochimice serologice și enzimice, dintre care menționăm numai dozarea fosfocreatinkinazei indică valori normale. În atrofia musculară spinală Kugelberg-Welander, fără să atingă valori mari, fosfocreatinkinaza este crescută. Elementul hotărîtor pentru diagnostic rămîne examenul electromiografic, care, uneori, întîmpină greutăți deoarece contracția voluntară nu poate fi efectuată de copilul deficitar. Observațiile lui Wohlfart (1939) și Buchtal (1941) au semnalat pentru prima dată aspectul electrofiziologic unic în atrofia

spinală infantilă: prezența activității de descărcare regulată a unităților motorii cu frecvența de la 5 la 15 pe secundă în mușchiul în repaus voluntar și traseu neurogen în timpul contracției voluntare relevat de o creștere în amplitudine, în proporție de 30% a patternului și duratei potențialelor unităților motorii și de 80% în teritoriul unităților motorii (depășind chiar de 5 ori valoarea normală).

Descărcări pseudomiotonice și fasciculații se înregistrează, uneori, în formele mai vechi. Viteza de conducere este obișnuit normală, dar poate fi ușor scăzută în formele severe.

Biopsia musculară arată constant aspectul atrofiei musculare spinale. Fibrele atrofiate au tendință de rotunjire și mai rar de angulare; se grupează, uneori, chiar în benzi fiind întrepătrunse de fibre hipertrofiate (3—4 ori). Histochemic fibrele atrofiate sînt atît de tip I, cît și de tip II cum sînt grupate în mod normal cele hipertrofiate arată enzimatic uniformitate ca dovada apariției procesului de reinervare compensatorie ce are loc la acel nivel. Nucleii sînt situați periferic atît în fibrele atrofice cît și în cele hipertrofiate și devin picnotici numai la fibrele cu atrofie avansată. Examenul histologic relevă caracterul fetal al leziunilor musculare, mioblastii și miotubii fiind organizați încă sincițial.

Ca și în alte denervări cronice în stadiul avansat al bolii se pot observa modificări degenerative de tip miopatic.

Examenul anatomopatologic poate pune în evidență leziunea primară și cea mai importantă la nivelul neuronilor motori din coarnele anterioare medulare și în mai mică măsură în nucleii motori ai nervilor cranieni de la perechea a V-a pînă la a XII-a. Se observă depopulare neuronală iar neuronii rămași au leziuni degenerative dintre care balonizarea este cea mai frecventă care la vîrsta aceasta apare numai în boala Werding-Hoffmann.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe caracterul familial al deficitului motor cu atrofii musculare, cu debut în primul an de viață, evoluția subacută sau lentă în medie de 5 ani, lipsa altor semne în afara celor din partea neuronului motor periferic, evidențiate prin examenul electromiografic și biopsia musculară.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu:

— atonia congenitală Oppenheim (considerată de unii o ficțiune); apare în primele luni de viață. Mulți autori o consideră ca o boală disgenetică în care leziunea neuronului motor periferic este constituită la naștere, care ar diferi prin extremă hipotonie, prezența fibrilațiilor musculare din primele luni dar cu caracter staționar. Totuși unele cazuri considerate ca atonii congenitale au realizat, ulterior, tabloul tipic de atrofie musculară spinală Werdnig-Hoffmann, nici examenul anatomopatologic sau studiul genetic n-au reușit să le delimiteze (Becker, 1964);

— distrofia musculară congenitală, limitată la copiii mamelor afectate, care prezintă foarte timpuriu semne de deficit motor, amiotrofii și hipotonie, mai ales la față, deficit de supt prin micrognație, diplegie facială, tulburări de deglutiție, de respirație și deficit mental avansat;

— miopatiile congenitale („central core“, miopatia nemalinică și miotubulară) mai puțin severe, copii hipotoni, întârziati motor, cu hipo-

reflexie și amiotrofii inconstante, au modificări biochimice, biopsice și electrografice diferite (Shy și colab., 1963);

— glicogenoza tip II, boala Pompe, o miopatie vacuolară caracterizată prin prezența depozitelor de glicogen și a vacuolelor intramusculare, în evoluția ei produce leziuni degenerative la nivelul neuronilor motori, de tip degenerativ și pot da un tablou clinic asemănător cu boala Werdnig-Hoffmann.

Miastenia congenitală sau infantilă, polimiozita, polineuropatia, cît și alte cauze neneuromusculare, ca traumatismul cervical înalt, trebuie eliminate.

Icterul nuclear poate provoca mielopatie cunoscută ca amioplasie congenita. Artrogripoza multiplă congenita, o embriopatie cu afectarea congenitală a neuronilor motori medulari (reducerea numărului în segmentul lezat, celulele vacuolizate cu cromatoliză și picnoză). Apare în primul an, dă un tablou clinic asemănător, putînd fi asociată cu alte leziuni ale encefalului: micropoligirie, hidrocefalie și atrofie corticală. Factorul patogen acționează în stadiul ontogenetic precoce cînd sînt afectate foițele embrionare, ectodermul sau mezodermul care va produce tipul neurogen sau miogen al AMC. Clinic, la acești copii se observă amiotrofii periarticulare, anchiloze parțiale în flexie, simetric, uneori luxații ale coapselor. Pielea la acest nivel este infiltrată, îngroșată cu aspect de sclerodermie sau cutis laxa, și frecvent sudorație abundentă. ROT abolite. Examele EMG și biopsic delimitează leziunea existînd o AMC miogenă și alta neurogenă. Mai rar, dar posibil rahitismul sau altă boală a scheletului osos (sindromul Möller-Barlow sau osteocondrita sifilitică) pun probleme de diagnostic diferențial.

Poliomielita anterioară la copilul mic a pus probleme de diagnostic în perioada anterioară vaccinării antipoliomielitice. Evoluția a permis stabilirea unui diagnostic cert.

Nu există nici un tratament eficace.

În formele mai ușoare care supraviețuiesc pînă la vîrsta adultă se face un tratament de întreținere, de prevenire a deformărilor scheletice, a imobilizării articulațiilor, scoliozelor și a infecțiilor respiratorii.

BIBLIOGRAFIE

- ABAD M. B., DACANAY E. P., LACSON P. S. — *J. Pediat.*, 1954, 3, 31.
AMICK L. D., SMITH H. L., JOHNSON W. W. — *Acta physiol. scand.*, 1966, 42, 275.
ANDRÉ-THOMAS-PAISSEAU, SORREL DÉJÉRINE — *Rev. neurol.*, 1937, 67, 567.
ARMSTRONG R. M., FOGELSON M. H., SILVERBERG D. H. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1966, 14, 208—212.
BECKER P. E. — Krankheiten mit hauptsächlichlicher Beteiligung von Pyramidenbahn, Vorderhorn und bulbären motorischen Kernen (Spastik, spinale Muskelatrophie und Bulbarparalyse), In: „Humangenetik“, (ed. Becher P. E.), vol. V, part. I, G. Thieme, Stuttgart, 1966, p. 314.
BRANDT S. — Werdnig-Hoffmann's Infantile Progressive Muscular Atrophy, Munksgaard Kojnar, Copenhagen, 1950.
BROOKE M. H. — A Neuromuscular Disease Characterized by Fibre Type Disproportion. In: Proc. 2nd. Internat. Congr. on Muscle Dis., (ed. Kakulas B. A.), Perth, November 1971, Excerpta Medica ICS Nr. 282, Amsterdam, 1973.
BUCHTHAL F., OLSEN P. Z. — *Brain*, 1970, 93, 15—30.
BUCHTHAL F., PINELLI P. — *Neurology (Minneapolis)*, 1953, 3, 591—603.
BYERS R. K., BANKER B. Q. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1961, 5, 140—164.

- DRACHMAN D. B., MURPHY S. R., HIGAM M. P., HILLS J. R. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1967, 16, 14—24.
- DUBOWITZ V. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 1964, 57, 117—118.
- DUBOWITZ V. — *Brain*, 1964, 87, 707—718.
- DUBOWITZ V. — *Rev. neurol.*, 1964 b, 110, 558.
- DUBOWITZ V. — *The Floppy Infant. Clinics in Developm. Med.*, Nr. 31, Spastics International in Association with Heinemann Medical, Londra, 1969 a.
- DUNNE P. B., CHUTORIAN A. M. — *Neurology (Minneap.)*, 1966, 16, 306.
- EMERY A. F. H. — *J. med. Genet.*, 1971, 8, 481—495.
- EMERY A. E. H., DAVIE A. M., SMITH C. — În: „Recent Advances in Myology“, (ed. Bradley W. G., Gardner-Medwin P. D., Walton J. N.), Excerpta Medica, Amsterdam, 1975, p. 557—565.
- EMERY F. H., HAUSMANOVA-PETRUSEWICZ I., DAVIE A. M., HOLLOWAY S., SKINNER R., BORKOWSKA J. — *J. neurol. Sci. (Amst.)*, 1976, 29, 83—94.
- FRIED K., EMERY A. E. H. — *Clin. Genet.*, 1971, 2, 203—209.
- GAMSTORP I. — *Acta paediat. scand. (Upsala)*, 1967, 56, 408—423.
- GARDNER-MEDWIN D., HUDGSON P., WALTON J. N. — *J. neurol. Sci. (Amst.)*, 1967, 5, 121—158.
- GARVIE J. M., WOOLF A. L. — *Brit. med. J.*, 1966, 1, 1458—1461.
- HAUSMANOVA-PETRUSEWICZ I., PROT J., SAWICKA E. — *Rev. neurol.*, 1966, 114, 295—306.
- HOGENHUIS L. A. H., SPAULDING S. W., ENGEL W. K. — *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1967, 26, 335—341.
- IONESCU V., IONESCU-DRINCĂ M. — *Rev. Roum. Neurol.*, 1964, 1, 279—294.
- KUGELBERG E., WELANDER L. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1956, 75, 500—509.
- LUGARESI E., GAMBETTI P., GIAVANNARDI-ROSSI P. — *J. neurol. Sci. (Amst.)*, 1966, 3, 399—409.
- MAGEE K., DEJONG R. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1960, 2, 677—682.
- MASTAGLIA F. L., WALTON J. N. — *J. neurol. Sci. (Amst.)*, 1971, 12, 15—44.
- MEADOWS J. C., MARSDEN C. D., HARRIMAN D. G. F. — *J. neurol. Sci. (Amst.)*, 1969, 9, 527—550.
- MUNSAT T. L., WOODS R., FOWLER W., PEARSON C. M. — *Brain*, 1969, 92, 9—24.
- NORMAN R. M., KAY J. M. — *Arch. Dis. Child.*, 1965, 40, 302—308.
- PEARN J. H. — *J. med. Genet.*, 1973, 10, 260—265.
- PEARN J. H. — *J. neurol. Sci. (Amst.)*, 1973, 18, 373—379.
- PEARN J. H., CARTER C. O., WILSON J. — *Brain*, 1973, 96, 463—470.
- VAN WIJGAARDEN G., BETHLEM J. — *Brain*, 1973, 96, 163—170.
- WERDNIG G. — *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1891, 22, 437—481.
- WOHLFART G., FEX J., ELIASSON S. — *Acta psychiat. (Kbh.)*, 1955, 30, 395—406.
- ZELLWEGER H., SCHNEIDER H. J., SCHULDT D. R., MERGNER W. — *Helv. paediat. Acta.*, 1969, 24, 92—105.
- ZELLWEGER H., SIMPSON J., MCCORMICK W. F., IONASESCU V. — *Neurology (Minneap.)*, 1972, 22, 9, 957—963.

6.24. BOLI DEGENERATIVE EREDITARE EXTRAPIRAMIDALE

6.24.1. COREEA CRONICĂ (BOALA HUNTINGTON)

Boală degenerativă, ereditară, caracterizată prin mișcări involuntare (coreice, atetozice, distonice), hipotonie generalizată și tulburări psihice cu demențiere progresivă.

Istoric. Deși în unele familii arborele genealogic al coreei cronice coboară cu câteva secole, boala nu a fost recunoscută mult timp, pentru că, în lipsa cunoștințelor anatomice și de fiziopatologie necesare, în secolele al XV-lea — al XVIII-lea, toate mișcările involuntare organice sau

funcționale erau considerate ca făcând parte din „dansomanie“. Unele lucrări din secolele al XVII-lea — al XVIII-lea cuprindeau descrierea destul de fidelă a tabloului clinic al bolii, care, desigur, nu avea denumirea actuală.

Sydenham (1686) a separat din grupul bolii denumite dansul „Sfințului Vitus“ coreea acută, căreia i-a recunoscut caracterul infecțios. Sauvages (1772) a diferențiat 5 forme de coree, în care a cuprins coreea acută și coreea cronică, dar și alte boli extrapiramidale, dintre care, Parkinson a desprins „paralizia agitantă“, iar Lauger și colab. (1836) „balismul“ și Hammond (1871) atetoză.

În secolul al XIX-lea apar primele lucrări care se referă la coreea ereditară. În America Gorman (1850) citat de Vinken (1968), în Norvegia Lund (1859) recunosc caracterele esențiale ale acestei boli ereditare, iar în 1872 medicul american Huntington a prezentat „*descriptio princeps*“ asupra acestei boli, precizând caracterul genetic și modul ei de transmitere. Cîțiva ani mai tîrziu Harbinson (1880) a efectuat primul examen necropsic la bolnavul prezentat de Huntington și a definit boala din punct de vedere neuro-patologic ca: boală a nucleilor bazali, cu atingere importantă a nucleului caudat. În acest mod autorul a înlăturat confuzia care domnea în concepția asupra coreei acute (*minor*) și coreei cronice (*major*). De atunci au apărut numeroase lucrări consacrate descrierii topografiei și caracterului leziunilor anatomice, modificărilor biochimice și histochimice la acest nivel cît și studii genetice pentru elucidarea erorilor înnașcute de metabolism care pot fi la originea bolii Huntington. Studiile din ultimii ani au adus date noi cu privire la modificările neuromediatorilor și anumitor neuroreceptori de la nivelul nucleului caudat, putamen, cortex cerebral cît și la nivelul țesuturilor periferice ca: fibroblaștii din piele sau trombocitele circulante, constatări ce contribuie la explicarea mecanismului etiopatogenic al bolii.

Boala este răspîdită pe întreg globul și afectează toate rasele. Modul de transmitere este autosomal dominant printr-o genă autozomală monohibridă cu penetranță completă. Bolnavii au constant un părinte suferind ceea ce dovedește că rata mutației este scăzută. Incidența este mică, apreciată la 2—5 la 100 000 de locuitori. Unele statistici dau valori crescute pînă la 16 : 100 000 în anumite regiuni din: Anglia, Norvegia, Canada, S.U.A. Ambele sexe sînt afectate egal. Vîrsta de debut este apreciată ca variind între 25 și 50 de ani, deși în numeroase cazuri nu poate fi precizată datorită caracterului insidios al debutului, lipsei de colaborare a bolnavului, precum și tendinței de anticipare a bolii în generații succesive. În forma juvenilă cunoscută ca varianta Westphal, varianta cu rigiditate, debutul are loc înainte de 20 ani, iar în formele senile, de obicei, prin tremurătură distală de mai mică intensitate.

Evoluția bolii este variabilă; se apreciază că ar fi în raport direct cu vîrsta de debut. Durata medie a supraviețuirii este de 12 ani. Durata vieții coreicilor este, după Wendt (1960), cam 50% din durata vieții unui om de aceeași vîrstă. În rare cazuri boala poate stagna sau durata ei să depășească 25 de ani.

Examenul anatomopatologic. *Macroscopic*, se observă o atrofie corticală difuză, predominant frontală. Creierul, mai mic de volum, cîntărește

cu 150—400 g mai puțin față de normal. Spațiul dintre lobul insulei și circumvoluția temporală superioară și frontala a treia este mult mărit.

Ventriculii laterali sînt mult lărgiți prin reducerea proeminării interioare pe peretele extern a capului nucleului caudat atrofiat. Centrul oval și putamenul sînt mai mici, uneori și capsula internă, comisura albă anterioară și claustrul sînt mult reduse de volum. Putamenul are o culoare brună consecutivă creșterii concentrației ferice. Cînd leziunile nucleului caudat sînt foarte avansate se observă o demielinizare parțială sau completă în unele părți care îi dă aspect de status spongiosus.

Leziuni degenerative s-au găsit și în talamus (nucleul ventro-medial și nucleul median) și pierderi neuronale la nivelul nucleului dințat, nucleului roșu și chiar în palidum unde se apreciază că reducerea neuronală este secundară degenerării transsinaptice prin degenerarea fibrelor putamino-palidale.

Uneori porțiunea ventrală a protuberanței apare atrofiată.

La nivelul cortexului cerebral în afara modificărilor individuale și de vîrstă, se constată leziuni degenerative la nivelul neuronilor din stratul III și mai puțin al celor din stratul IV, VI, V, în focare circumscrise, limitate. Neuronii rămași au bazofilie crescută cu acumulare de lipofuscină, proliferarea și dezorganizarea membranelor intraneuronale.

Celulele mari motorii, Betz, nu scad numeric.

Există constant proliferare nevroglică, în special în stratul IV.

Fibrele mielinice din cortexul cerebral sînt mult reduse, au ușoară glioză și acumulare de lipide. Frecvent și lobul occipital este foarte lezat, prezentînd o demielinizare difuză.

Membrana pro- și postsinaptică a neuropilului este modificată, se relevă subțierea ei cu acumulare de vezicule sinaptice.

Mult mai rar există atrofie a olivei bulbare și a nucleilor nervilor cranieni X, XII, nucleul gracilis și formația reticulată bulbară modificări observate mai ales după administrarea prelungită de rezerpină; în unele cazuri și paloare a cordoanelor anterioare și laterale medulare.

Leziunile nu au caracter inflamator. Proliferarea astrocitară de intensitate redusă există în tot sistemul nervos central ca dovadă a existenței tulburărilor metabolice.

Vasele cerebrale prezintă modificări degenerative secundare.

Examenele histochemice la nivelul nucleului caudat și putamenului au relevat o ușoară creștere a lipidelor și proteinelor totale, iar în ultimii ani se semnalează o reducere a numărului receptorilor muscarinico-linergici și serotoninici la nivelul nucleului caudat, putamen și *globus pallidus* cu scăderea accentuată a concentrației acidului gammaaminobutiric (GABA) cît și a decarboxilazei acidului glutamic; la acest nivel la neostriat și locus coeruleus cholinacetyltransferaza este mult redusă.

După Stahl și Swanson toate modificările survenite în concentrația neuromediatorilor ar fi secundare reducerii celulare selective a neuronilor striatali (tip Golgi II) datorită lipsei unui factor vital biochimic determinat genetic, care afectează în principal sistemul nervos central, respectiv nucleul caudat și putamenul. În sprijinul acestei ipoteze vine constatarea că la bolnavii decedați devreme modificările biochimice enzimaticе sînt minime.

Simptomatologie. Debutul este insidios și variat, boala are o gamă largă de simptome care aparent simplifică diagnosticul clinic. Totuși primele simptome nu sînt întotdeauna precise, pot fi mascate de alte simptome sau condiții de apariție; o boală febrilă, infecțioasă sau metabolică poate declanșa mișcările involuntare care în cortexul infecțios sugerează apariția coreei acute (*minor*). Se poate vorbi de un biotip al familiei, care ar determina modul de debut: psihiatric, coreatic sau mixt, sau, prin anticipare, un debut juvenil.

Destul de frecvent debutul psihiatric determină un consult de specialitate. Primele semne nu sînt prea importante, bolnavul se plînge de o stare de neliniște sau instabilitate motorie. Alteori se constituie un sindrom depresiv de tipul psihozei endogene, care poate preceda cu mulți ani mișcările involuntare. Bolnavul devine tot mai neatent, neîndemînic, nu mai are randament în muncă și nu poate să-și continue activitatea. Devine depresiv, izolat sau violent, irascibil, pierde inhibiția voluntară a impulsurilor interioare, putînd avea reacții explozive cînd poate comite chiar acte antisociale. Incapacitatea lui socio-economică și diminuarea psihică progresivă induc frecvent simptome paranoide. Anxietatea latentă, mai ales în forma psihotică depresivă poate duce la suicid. Psihoza coreicului este similară celei endogene organice în care domină fie tabloul hipocondriac fie cel schizofrenic. Cînd tabloul psihic este dominat de tulburările de afectivitate apar frecvent atacuri de violență nemotivate, vagabondaj, dezinhibiție sexuală. Cu timpul tabloul psihic ia aspectul unei demențe progresive. Demențierea lentă poate fi însoțită de episoade confuzive cu agitație, incoerență și chiar halucinații. Atenția și afectivitatea diminuează extrem de mult, apar stereotipii în gesturi și cuvinte.

În faza avansată de demență, bolnavul devine neglijent, murdar, incontinent. Toată activitatea psihică este redusă la stereotipii absurde, cuvinte incoerente sau numai la sunete simple.

Sindromul psihiatric este acompaniat curînd de mișcări involuntare coreice caracteristice, scurte, bruște, ilogice, dar mai puțin rapide și violente decît cele din cadrul coreei acute. De obicei mișcările involuntare apar înaintea tulburărilor psihice sau pot fi, în rare cazuri, unicul simptom.

Mișcările involuntare apar la musculatura feței, a centurilor și a trunchiului, diferite de topografia distală a mișcărilor involuntare din coreea acută; oricare formă de coree prezentînd o „erupție” de mișcări. Diferit de fluctuațiile de postură care se mențin pentru un timp limitat de atetoză, sau ritmica alternantă între flexie și extensie ca în tremurătura parkinsoniană, în coree, este o continuă tranziție a mișcării, imprevizibile, haotice.

În față mușchii sînt interesați inegal și provoacă o grimasare continuă, la început dau un aspect de ticuri, buzele se strîng concomitent cu coborîrea obrazilor, ridicarea sprîncenelor și extensia gîtului; alteori prin gura întredeschisă, se observă mișcări involuntare la limbă cu proiectarea ei intermitentă. Contracțiile frecvent la nivelul limbii provoacă dizartrie accentuată și dificultate în alimentație. Mușchii feței contractați diferit nu au caracterul funcțional obișnuit al mimicii și dau o înfățișare foarte neplăcută bolnavului. În contrast cu bogăția acestor mișcări invo-

luntare, mobilitatea globilor oculari, a mișcărilor asociate, este foarte redusă. Reducerea mișcărilor asociate se observă și la nivelul buzelor, limbii și faringelui, realizându-se mai târziu apraxia labio-gloso-laringiană.

Constant capul este flectat pe torace prin interesarea mușchilor paravertebrali și hipotoniei accentuate.

Vorbirea se modifică, vocea își pierde tonalitatea și în final este neinteligibilă. Concomitent și deglutiția devine deficitară, cașectizează bolnavul și favorizează apariția pneumoniei de aspirație.

La nivelul membrelor superioare se observă mișcări bruște de ridicare și proiectare anterioară a umărului, odată cu mișcări de flexie și extensie anarhice la antebraț și degetele mâinii, întâi unilaterale și apoi bilateral, etapă în care este prinsă și musculatura gâtului și a trunchiului. În acest stadiu se modifică și mersul.

Baza de susținere se lărgeste foarte mult, mersul este instabil cu pașii inegali lăsând impresia de ataxie. Mișcările involuntare parazite se accentuează foarte mult în mers, brusc apar mișcări de flexie la nivelul gambei sau coapsei sau eversiunea și inversiunea piciorului care dezechilibrează bolnavul și imprimă mersului un caracter saltant, dansant. Capul și trunchiul prezintă oscilații de amplitudine și viteză imprevizibile, bolnavul care ușor, nu se poate întoarce pe loc; orice mișcare provoacă apariția sau accentuarea mișcărilor involuntare bizare, bruște, ilogice. La început repausul le poate diminua. Ele dispar în somn. Progresiv mișcările devin mai stereotipate și mai frecvente pe fondul hipotoniei accentuate. Mai târziu când tonusul se modifică mișcările devin coreoatetoide și distonice, semn al interesării striatului. Mișcările parazite ce pot fi provocate de stimuli cutanați, auditivi sau vizuali, devin foarte puternice și frecvente încât bolnavul nu poate să se îmbrace sau să se alimenteze. În faza finală apare de cele mai multe ori contractură generalizată cu tetra- sau parapareză în flexie.

În puține cazuri poate fi lezat întâi palidul, când primul simptom apare sub forma tremurăturii parkinsoniene sau a distoniei generalizate. Interesarea sistemului de fibre de proiecție la nivelul cortexului frontal și parietal ar da caracterul compulsiv și repetitiv al mișcărilor (Denny-Brown și Chambers, 1958).

Forța musculară nu este scăzută dar în timp apar semne de oboseală musculară rapidă.

Tonusul muscular este scăzut; uneori hipotonia se interferează cu fenomenul de poikilotonie sau contractură paradoxală prin acțiunea simultană a mușchilor agoniști cu cei antagoniști.

Probele vestibulare și cerebeloase sînt negative. Disdiadocokinezia, care apare târziu este mai puțin pronunțată decît cea de origine cerebeloasă și rezultă din întreruperea mișcării voluntare în cursul mișcării alternative.

În mod obișnuit nu apar semne piramidale sau tulburări sfincteriene. În stadiul final este însă posibilă instalarea hemiparezei cu paralizie facială centrală și tulburări sfinteriene de origine frontală.

Tulburările vegetative ce apar — hiperhidroza, hipersalivația, poliuria, polidipsia, hipogenitalismul (în forma juvenilă), cașexia — sînt consecințe ale lezării nucleilor hipotalamici.

Bolnavii înainte de apariția semnelor de deglutiție grave sau, uneori, chiar de la începutul bolii, sînt hipotrofici și au aspect de îmbătrînire precoce.

Accesele de tip epileptic — pur tonice, tonico-clonice sau psihomotorii — pot apărea în special în formele cu debut juvenil. După unii autori apariția procesului degenerativ coreic ar putea determina declanșarea crizelor epileptice. În afara acestora, pot apare crize pur psihice, variații bruște de dispoziție sau accese isteroide.

În forma în care predomină tulburările psihice bolnavii pot avea stări crepusculare episodice.

Examenе de laborator. Examenеle biochimice din sînge și urină nu au putut pune în evidență modificări în metabolismul acizilor aminați sau al metalelor.

În LCR s-au găsit modificări care implică perturbări ale ciclului ureic și piruvic. Constant nivelul serinei, cisteinei, metioninei este crescut cu importanță reducerea a concentrației acidului glutamic, acidului piruvic și acidului α -cetoglutaric precum și al enzimelor.

Acest aspect este complet diferit de cel întîlnit în boala Parkinson în care LCR are o concentrație scăzută a tuturor acizilor aminați, în special serina, arginina și acidul glutamic (cu excepția tirozinei, care este crescută).

Studiul catecholaminelor a arătat o scădere sub limitele normale ale excreției urinare de acid homovalinic, dopacetic și meta-metoxidopa și o creștere a eliminării de noradrenalină.

Administrarea rezerpinei care are efect de reducere globală a aminelor biogene, în boala Huntington produce o scădere importantă și constantă a noradrenalinei și pasageră a dopaminei și serotoninei.

Modificări biochimice distincte au loc la nivelul nucleului caudat și putamen în sensul scăderii accentuate a concentrației acidului gamma-aminobutiric (GABA), a decarboxilazei acidului glutamic și a colinacetilazei.

Anomalii biochimice s-au evidențiat și la nivelul fibroblaștilor din tegumente și a trombocitelor circulante; bolnavii cu coree cronică au o concentrație crescută de serotonină și dopamină la acest nivel, asemănătoare cu cea din neuronii serotoninergici din creier.

Examenul EEG evidențiază trasee cu voltaj scăzut, cu frecvență crescută de unde lente *beta* și *theta*, care după Patterson (1965) au valoare diagnostică mare. La bolnavii tineri la care și crizele comițiale pot fi mai frecvente, traseul EEG este mai alterat, arată o activitate mai lentă.

Pneumoencefalografia pune în evidență atrofia striatului, lărgirea ventriculilor laterali în porțiunea mijlocie a peretelui extern (de unde dispăre proeminarea nucleului caudat) și atrofia corticală difuză predominant frontală care cronologic apare după dilatarea sistemului ventricular. Totuși diagnosticul nu se poate pune numai pe modificările pneumoencefalografice, ele trebuie coroborate cu cele clinice și genetice.

Formele clinice diferă după modul și vîrsta de debut.

Forma juvenilă sau infantilă. Apariția la tineri, la copii, deși mai neobișnuită, a fost semnalată încă înainte ca boala Huntington să fie larg cunoscută. Tabloul clinic este puțin diferit. Există o inci-

dență mare a acceselor epileptice, o evoluție către rigiditatea musculară, care îmbracă aspectul degenerescentei lenticulare pseudosclerozei Westphal-Strümpell. Această formă Westphal care semnalează afectarea și a striatului nu are modificările biochimice caracteristice degenerescentei hepato-lenticulare și poate să se asocieze uneori cu amiotrofii uni- sau bilaterale.

În formele de debut precoce primul simptom poate fi oligofrenia cu accese epileptice, urmate de un interval mai lung de rigiditate, înaintea mișcărilor involuntare de tip coreic sau distonic, care survin numai în stadiul mai avansat al bolii.

Forma juvenilă este considerată de cei mai mulți autori ca formă „rigidă” a coreei cronice. La unii descendenți rigiditatea de tip parkinsonian poate fi unicul simptom.

S-a observat că, în forma akinetică a bolii, se găsesc leziuni severe și în putamen cu modificări biochimice distincte care determină prelungirea sindromului hipertonic. Experimental s-a demonstrat că prin adăugarea unui grup metoxi-OCH₃ în nucleul fenolic al mediatorului chimic în poziția pară (4) se produce rigiditate hipochinetică. Durata acestui sindrom se prelungește dacă se adaugă alt grup OCH₃ în poziție adiacentă grupului para.

Printr-un proces de paraoximetilare a nucleului fenolic când gruparea OH sau OCH₃ ocupă poziția „meta” (3) în absența grupului similar în poziția para se produce invariabil hiperkinezie și mișcări coreice.

În forma cu mișcări coreice compulsive cu leziuni primare în caudat și conexiunile sale cu cortexul frontal și parietal au loc modificări biochimice de acest fel, procesul de paraoximetilare apărând și *in vivo*.

La tineri s-a observat o formă nouă de boală familială cu mișcări coreo-atetozice paroxistice, cunoscută ca ataxie coreo-atetozică sau coree paroxistică familială.

Coreea senilă, care apare de obicei sporadic, debutează în deceniul al VI-lea sau mai târziu. Evoluția ei este foarte lentă, mișcărilor involuntare ca și tulburările psihice sînt mai reduse, mai puțin invalidante. Această formă a fost contestată de unii autori, dar leziunile anatomice și modificările biochimice similare conferă formei cu debut târziu și evoluție lentă, un substrat degenerativ comun.

Forme clinice asociate cu alte boli degenerative ale sistemului nervos central. S-au descris în unele familii asocierea coreei cronice cu boala Pick, scleroza laterală amiotrofică, paraplegie spastică și chiar cu distrofie musculară, ceea ce a atras atenția asupra posibilității existenței unui mecanism etiopatogenic similar.

Diagnosticul în forma tipică se bazează, în primul rînd, pe caracterul ereditar al mișcărilor involuntare, care se transmit în mod autosomal dominant. Dar cînd părintele decedează înainte de a avea semne clinice manifeste de boală, lipsa factorului ereditar poate ocaziona dificultăți de diagnostic, pentru că mișcări coreice cu sau fără tulburări psihice pot apărea în evoluția multor afecțiuni cu etiologie diferită. Astfel policitemia, lupusul eritematos, boala Addison, tireotoxicoza, hipoparatiroidismul, porfiria, boala Pick, boala Creutzfeld-Jakob, ataxia, telangiectazia, intoxicațiile cronice cu sulfamide, antibiotice, oxid de carbon, litiu, mervus, hioscină, rezerpină, fenotiazină, ca și în hipomagnezie, hipocalcemie,

demență fenil-piruvică, alcoolismul cronic sau după traumatisme cerebrale.

Mișcări coreiforme pot apărea și în cursul eredo-ataxiilor sau după traumatisme cerebrale, în cursul hematomului subdural mai ales în unele boli hematologice în anemii.

Mișcări coreo-atetozice pot fi observate și la bolnavii parkinsonieni operați prin metoda stereotaxică (dar care se remit după administrare de chlorpromazină).

Pentru diagnosticul diferențial se va ține cont de caracterul progresiv al simptomelor, vîrsta de debut, elementul familial, prezența și evoluția spre agravare a tulburărilor psihice, cît și de modificările paraclinice, radiologice, EEG, PEG.

În forma juvenilă, „forma Westphal“, trebuie să facem determinări paraclinice pentru a elimina o degenerescență hepatolenticulară forma Wilson sau pseudoscleroza Strümpell, lipidozele sau alte boli lisosomale.

În stadiul incipient, mai ales în formele cu debut atipic, sau la cele la care factorul ereditar nu este cunoscut sînt necesare determinări paraclinice diversificate pentru a exclude bolile generale, metabolice, hematologice, toxice cu mișcări coreiforme.

Progresul realizat în dozarea unor mediatori chimici sau a echivalenților lor, oferă o bază serioasă de diagnostic și tratament.

Tratamentul pînă în ultimele două decenii era cu totul inefficient. S-a încercat tratament cu: hioscină, procain-amidă sau asocierea de artan cu difenilhidantoină, fără rezultat. Odată cu progresul realizat în domeniul tratamentului cu neuroleptice s-au utilizat pe scară largă fenotiazinele. Astfel s-a recurs la următoarele droguri:

- Chlorpromazina, în doze de 150 mg/zi.

- Piperidil-methilfenotiazina, tioridazina, în doze de 200—300 mg/zi.

- Trifluorperazina și forma ei îmbunătățită thioproperazina (Majeptyl), cu efect foarte bun, obținindu-se reducerea mișcărilor involuntare și a incapacității bolnavului de a se îngriji singur. În formele fără demență se observă și o ameliorare a tulburărilor psihice. Se administrează doze de la 3 la 30 mg/zi.

- Mai nou, se recomandă Thiopropazat-ul, care ar fi superior thioproperazinei, sau Chlordiazepoxidului, în doze de 30—50 mg/zi. Nu toți bolnavii suportă însă tratamentul, cei mai mulți prezentînd vertije, ataxie, somnolență, scăderi ale valorilor tensiunii arteriale, tahicardie, cefalee.

- Rezerpina (Serpasil), în doze de 3—5 mg/zi, reduce foarte mult hiperkinezia, dar ea nu este lipsită de riscuri; foarte frecvent administreată în cantități mai mari și mult timp, determină clinic apariția unei stări de depresiune (Chandler, 1955) sau poate induce parkinsonismul, iar neuroanatomic, leziuni în substanța reticulată din bulb, ocluzii ale arteriolelor, astrocitoză și spongioză la acest nivel.

- Buterfenozina sau tetrabenazina, în doze de 120 mg/zi este mai bine suportată.

S-a încercat α -metildopa, cu rezultate mediocre.

Contraindicați sînt inhibitorii MAO (iproniazida).

Administrarea de GABA nu este eficientă, deoarece spre deosebire de acidul glutamic nu poate trece prin bariera hematoencefalică.

Administrarea de Baclofen (derivat de GABA) care stimulează acțiunea GABA sau de acid propilacetic, inhibitor de GABA-transaminază, nu are eficiență, ca și terapia colinică.

Se încearcă administrarea cronică (pe cale orală) de α -glutamat asociat cu piridoxina, pentru a favoriza creșterea conținutului creierului în GABA (Barr și colab., 1978).

O terapie judicioasă în coreea Huntigton ar fi cea combinată, pentru că, fiind afectați mai mulți neuromediatorii, este alterată funcția mai multor sisteme de neuromediatorii.

BIBLIOGRAFIE

- ADAMS R. D., VAN BOGAERT L., VAN DER EECKEN H. — *Psychiat. Neurol. (Basel)*, 1961, 142, 219—259.
- ANDEN N. E., DALEN P., JOHANSSON B. — *Lancet*, 1973, 2, 93.
- AQUILONUIS S. M., ECKERUAS S. A. — *Neurology (Minneap.)*, 1977, 27, 887—889.
- BARBEAU A. — *J. nerv. ment. Dis.*, 1958, 127, 169—189.
- BARBEAU A. — *Neurology (Minneap.)*, 1960, 10, 446—451.
- BARBEAU A. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1961, 4, 97.
- BARBEAU A. — *Lancet*, 1973, ii, 1 499—1 500.
- BARBEAU A., FULLUM G. — *Canad. med. Ass. J.*, 1962, 87, 1 242—1 243.
- BARON D. N., DENT C. E., HARRIS H. — *Lancet*, 1956, 2, 421—428.
- BARON G. — Contributions à l'étude clinique et génétique des chorées chroniques progressives familiales. Maladie de Huntington et états huntingtommiens, Thèse, Paris, 1950.
- BECKER G. — Beitrag zur Klinik und Genealogie der Huntingtonschen Chorea, Thesis, Marburg, 1937; *Allg. Z. Psychiat.*, 1935, 107, 193—232.
- BECKER P. E. — Dystrophia musculorum progressiva. Eine genetische und klinische Untersuchung der Muskeldystrophien, Georg Thieme, Stuttgart, 1953.
- BECKER P. E. — Andere neurologische Erbkrankheiten. In: „Handbuch der inneren Medizin“, ed. a IV-a, vol V/3 (ed. von v. Bergmann G., Frey W., Schwiegk H.), Springer, Berlin, 1953.
- BECKER P. E. (ed.) — Humangenetik, vol. V/1, Krankheiten des Nervensystems, Georg Thieme, Stuttgart, 1966.
- BELL J. — Huntington's chorea. In: „The Treasury of Human Inheritance“, vol. IV, part. I, Cambridge University Press, Londra, 1934.
- BELLAMY W. E., GREEN N. — *N. C. med. J.*, 1961, 22, 409—412.
- BERLIN M. — *Acta med. scand.*, 1963, 173, suppl. 396.
- BERTHOL Y. — Etude d'une famille atteinte de chorée de Huntington. Aspect pneumo-encéphalographique, électro-encéphalographique et neurologique, Thèse, Nancy, 1963.
- BICKFORD J. A. R., ELLISON R. M. — *J. ment. Sci.*, 1953, 99, 291—294.
- BIRD E. D., IVERSEN L. L. — *Brain*, 1974, 97, 457—472.
- BITTENBENDER J. B., QUADFASSEL F. A. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 1962, 7, 275—288.
- BLASS J. P., AVIGAN J., UHLENDORF B. W. — *J. clin. Invest.*, 1970, 49, 423—432.
- BLINDERMAN E. E., WEIDNER W., MARKHAM C. H. — *Neurology (Minneap.)*, 1964, 14, 601—614.
- BOETERS H. — Kreis der Huntingtonschen Krankheit (erblicher Veitstanz, Chorea Huntington, chronisch progressive degenerative Chorea, Huntingtonscher Typenkreis). In: „Handbuch der Erbbiologie des Menschen“, vol. V/1, (ed. von Just G.), Springer, Berlin, 1939.
- BONDUELLE M., GRUNER J., BOUYGUES P. — *Rev. neurol.*, 1953, 88, 126—131.

Redactor de carte: dr. C. POPA
Tehnoredactor: MARILENA TOMESCU

Bun de tipar: 10. XII. 1980
Formatul: 16/70×100
Hîrtie: cretată 70×100/70
Coli de tipar: 58,75.

Tiparul executat sub comanda nr. 427/80,
la Întreprinderea Poligrafică „Crișana”,
Oradea, str. Moscovei nr. 5.
Republica Socialistă România

